

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

764

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

né le 25 juillet 1909

A St BONNET BRIANC

PAR

(Hte VIENNE)

Pierre-Camille MARCHEIX

De la Faculté de Médecine de Paris

Ex-Interne de l'Hôpital de Limoges

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE ET AU TRAITEMENT DE LA MALADIE D'ADDISON

*Travail du Service de M. le Docteur DE LÉOBARDY
à l'Hôpital Général de Limoges*

Président : M. CARNOT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1937

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

No —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État) né le 25 juillet 1909

A St BONNET BRIANC

PAR

Pierre-Camille MARCHEIX

De la Faculté de Médecine de Paris
Ex-Interne de l'Hôpital de Limoges

(Hte VIENNE)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE ET AU TRAITEMENT DE LA MALADIE D'ADDISON

*Travail du Service de M. le Docteur DE LÉOBARDY
à l'Hôpital Général de Limoges*

Président : M. CARNOT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1937

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	POLONOVSKI.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY Pathologie médicale.
 BÉNAUD (Henri) . Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) .. Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER ... Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET. Physiologie.
 DE GENNES Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL ... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI . Neurologie et Psychiatrie
 MÉNÉGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET .. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 PHILIBERT Bactériologie.
 VAUDESCAL ... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent!

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ.....	
BRULÉ		CADENAT.....	
CHABROL.....		GATELLIER	
CHIRAY		HEITZ-BOYER...	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ	
PASTEUR - VALLÉRY- RADOT.....		VELTER	
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
LE LORIER.....			
LÉVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Faible témoignage de ma profonde affection et de mon infinie reconnaissance pour tous les sacrifices qu'ils se sont imposés.

AUX MIENS

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR DE LÉOBARDY

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Professeur de Clinique Médicale à l'Hôpital de Limoges

*Qui nous a fait l'honneur de nous
confier ce sujet de thèse, en témoignage
de notre respectueux attachement et
de notre très grande reconnaissance
pour la bienveillance avec laquelle il
nous a toujours accueilli dans son
service.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR MARCLAUD

Directeur de l'École de Médecine
Médecin de l'Hôpital

Dont nous fûmes l'interne.

*Qui fut notre premier maître, nous
apprit à aimer la médecine et dont
la sollicitude et les conseils éclairés
nous ont, plus tard, fait profiter au
maximum de notre année d'Internat.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR BAZERT

Ancien Interné des Hôpitaux de Paris
Professeur à l'École de Médecine
Chirurgien de l'Hôpital

Dont nous fûmes l'interne.

*En gage de notre respectueuse gra-
titude pour les conseils qu'il nous a
donnés et l'intérêt qu'il nous porte
en toutes circonstances.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR DESCAZALS

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Chirurgien honoraire de l'Hôpital
Professeur à l'École de Médecine

*Dont nous fûmes l'interne.
En hommage de respectueuse ad-
miration et d'infinie reconnaissance,*

A MONSIEUR LE DOCTEUR CUBERTAFOND

Médecin honoraire de l'Hôpital

*Dont nous fûmes l'Interne.
Que nous avons tant apprécié.
Témoignage de sincère reconnais-
sance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR LABESSE

A MONSIEUR LE DOCTEUR BASSET

Internes pr. des Hôpitaux de Paris
Médecins de l'Hôpital

*Qui nous ont si aimablement aidé
de leurs conseils ; nous leur adressons
nos sincères remerciements.*

A MES MAITRES DE PARIS,
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE NANTES,
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE LIMOGES,
DE L'HOPITAL DE LIMOGES

*En reconnaissance de leur ensei-
gnement.*

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

Professeur de Clinique Médicale
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôtel-Dieu

*Qui a bien voulu nous faire le très
grand honneur d'accepter la prési-
dence de cette thèse.*

A MON JURY DE THÈSE

INTRODUCTION

En avril 1934, notre maître Monsieur le Docteur DE LÉOBARDY et son collaborateur Monsieur le Docteur LABESSE, ont étudié la maladie d'Addison et les heureux effets thérapeutiques produits par la cystéine. (*Presse Médicale*, n° 30, du 14 mai 1934).

Depuis, dans son service de Clinique Médicale de l'Hôpital Général de Limoges, nous avons pu observer 15 cas de maladie d'Addison et il nous a paru intéressant de relever les remarques que nous avons pu faire, tant au sujet de l'observation clinique, que des résultats des moyens thérapeutiques modernes mis en œuvre.

CHAPITRE PREMIER

I. — HISTORIQUE

C'est ADDISON, doyen des professeurs au Guy's Hospital de Londres et élève de BRIGHT, qui le premier, en 1855, décrit une cachexie aboutissant à la mort et caractérisée par de l'anémie et une pigmentation de la peau et des muqueuses. Il attribue cette maladie à des altérations des capsules surrénales. Avant lui, RAYER, en 1837, avait pu dire que les lésions des surrénales n'intéressaient pas la pathologie.

BROWN-SEQUARD, en 1856, pratique l'ablation bilatérale des surrénales chez un animal et montre qu'elles sont indispensables à sa vie. LASSÈGUE fait connaître en France l'intéressant travail d'ADDISON et TROUSSEAU dans une clinique fameuse, étudie cette maladie, la « Bronzed disease » et propose de l'appeler la Maladie d'Addison.

J. P. LANGLOIS étudie la physiologie des surrénales et insiste sur les relations de ces capsules avec le système musculaire ; il admet que les surrénales

détruisent les poisons engendrés par l'activité musculaire.

En 1891, il constate avec ABELOUS qu'il suffit d'un onzième du volume des deux surrénales pour que l'animal puisse vivre et que la partie restante de la glande s'hypertrophie. — LOEPER et OPPENHEIN constatent que cette hypertrophie est hâtée par l'absorption d'extraits surrénaux.

En 1901, TAKAMINE isole l'adrénaline de la médullo-surrénale et les expériences de TOURNADE et CHABROL découvrent une adrénalinémie physiologique. — Puis les biologistes américains, STEWARD et ROGOFF, en 1928, démontrent le rôle vital de la cortico-surrénale. Ils préparent des extraits corticaux injectables qu'ils expérimentent sur les animaux et concluent que ces extraits peuvent prolonger la vie des animaux décapsulés « au delà des limites maxima observées chez les témoins ».

En 1930, deux autres groupes de physiologistes américains : HARTMANN et ses élèves, d'une part, SWINGLE et PEIFFER d'autre part, obtiennent des extraits plus concentrés et exempts d'adrénaline, appelés Cortine ou Eucortone, qui donnent de brillants résultats dans le traitement de la maladie d'Addison. Malheureusement, le prix élevé de ces extraits et la difficulté de s'en procurer, n'en permettent au praticien qu'un emploi exceptionnel. C'est pourquoi les savants ont recherché d'autres moyens thérapeutiques que nous avons pu expérimenter.

II. — APERÇU HISTOLOGIQUE ET PHYSIOLOGIQUE DES GLANDES SURRÉNALES

A l'œil nu, la section d'une glande surrénale nous montre deux substances différentes : l'une centrale dite médullaire, l'autre périphérique dite corticale.

A. La substance médullaire, incluse dans la corticale est blanche et assez consistante. L'iode lui donne une teinte rose carminée ; le perchlorure de fer une coloration verte (Réaction de Vulpian). Elle présente la réaction chromaffine et un liquide osmié la laisse indifférente alors que la corticale se colore en noir.

B. La substance corticale, moins consistante, d'une épaisseur de un à trois millimètres, placée au-dessous de l'enveloppe conjonctive qui entoure la glande, est constituée d'une partie externe, immédiatement en contact avec l'enveloppe. Elle est, en surface, de couleur café au lait et au-dessous, brun foncé.

Au point de vue embryologique, la médullo-surrénale tire son origine de l'ectoderme, au niveau du tube nerveux ; c'est un para-ganglion.

La cortico-surrénale, d'origine mésoblastique, provient de l'épithélium coelomique voisin des éléments uro-génitaux.

La surrénale comprend :

1^o Une enveloppe fibreuse, mince et résistante qui envoie dans l'épaisseur de l'organe une multitude de cloisons lamelleuses formant des sortes d'alvéoles dans lesquelles se logent les éléments propres de la substance corticale.

2^o La substance corticale, composée de cordons cellulaires pleins, en rapport intime avec les capillaires sanguins. La disposition de ces cordons a permis de distinguer trois zones allant de la superficie vers la profondeur :

La zone glomérulaire

La zone fasciculée

La zone réticulée.

Les cellules qui constituent ces cordons contiennent de la graisse et du pigment. — Elles jouent un rôle :

A. Dans la régulation de la pigmentation cutanée et dans la défense de l'organisme contre les poisons, en particulier contre les poisons musculaires, ainsi que l'ont montré les expériences de BROWN-SEQUARD sur les grenouilles d'été et les grenouilles d'hiver.

B. Dans la régulation du taux du sodium, du chlore, du potassium, de la réserve alcaline du sang et de la quantité elle-même de la masse sanguine (travaux de BAUMANN et KURLAND, en 1926, de LOEH, ZWEMEN et SULLIVAN).

C. Dans le métabolisme du soufre et la thiémie (Travaux de LOEPER et ses collaborateurs, de BINET et ses élèves, sur le glutathion).

Des travaux plus récents ont permis de mettre en évidence le rôle de la cortico-surrénale dans les avitaminoses (SZENT-GYORGGI HARTMANN, Léonard ROWNTREE et Ralph G. BALL) et M. BROSTER a pu décrire un syndrome surrénogénital.

3^o La substance médullaire, composée comme la substance corticale, d'un système de cordons cellulaires. Ceux-ci constituent une sorte de réseau dont les mailles sont occupées par les capillaires de grande dimension. Les cellules médullaires sont plus volumineuses que les cellules corticales ; elles sécrètent l'adrénaline qui agit sur la contractilité artérielle. — Le rôle de la médullo-surrénale semble se restreindre de plus en plus aux dépens de celui de la cortico-surrénale.

D'après STILLINGE, la capsule surrénale subirait, suivant les saisons, un certain nombre de modifications structurales en rapport avec la vie sexuelle et se manifestant à la fois sur la corticale et sur la médullaire. Ces transformations ont été discutées par BONNAMOUR, POLICARD, GRYNFELTT et GIACCIO.

CHAPITRE II

OBSERVATION I

Monsieur N..., 32 ans, Chauffeur de taxi à Paris, en vacances dans la Creuse, entre à l'hôpital sur les conseils du Docteur DE LÉOBARDY.

Antécédents héréditaires.

Père et mère bien portants.

Ni frère ni sœur.

Marié il y a six ans et père d'un enfant de 4 ans bien portant.

Antécédents personnels.

Étant jeune, le malade a eu la diphtérie, la rougeole et de nombreuses angines. A partir de 16 ans, il a fait de la bronchite chronique.

En 1930, le malade aurait présenté pendant quelque temps des crachats sanglants.

Histoire de la maladie.

Il y a deux ans et demi (mars 1933), le malade a été opéré de l'appendicectomie. A la suite de son opération, pendant sa convalescence à la campagne, le malade a remarqué qu'il bronzait, mais il attribuait cela à l'air vif et au soleil. Cette pigmentation est passée pendant deux ans par des phases plus ou moins accentuées.

Pendant cette période, le malade a remarqué qu'il se fatiguait plus vite que de coutume. Il y a 4 mois (juillet

1933), devant son état qui ne faisait qu'empirer, il a été obligé de cesser tout travail. Le moindre effort était pour lui chose impossible. S'il se baissait, il lui était très pénible de se relever ; de même le simple geste de lever les bras pour se peigner, le contraignait à s'asseoir pour éviter de tomber.

A cette époque, le malade était très bronzé et avait vu apparaître des taches noires sur la langue, la face interne des joues et les gencives. Il mangeait peu et vomissait presque tous les jours. Le 4 octobre, à son entrée à l'hôpital, le malade présente une forte pigmentation diffuse de la peau, avec placards plus accentués à la face et aux mains ; sur la muqueuse buccale, existent des plaques noirâtres. Les conjonctives ne sont pas pigmentées. — Monsieur N... présente à ce moment une asthénie intense avec léger syndrome pseudo-péritonéal caractérisé par des vomissements. La tension artérielle prise au Vaquez est de 9 1/2-6. Un traitement par la cystéine est commencé avec deux injections par jour. Une huitaine de jours après son entrée, il y a déjà une légère amélioration surtout au point de vue état général : disparition des vomissements et réapparition des forces.

Cette amélioration est passagère, ne dure qu'un mois. A plusieurs reprises, à la suite d'un léger refroidissement, le malade accuse une nouvelle accentuation de son état de faiblesse et une élévation de température. On pratique une radiographie pulmonaire qui montre un léger voile au sommet droit, mais pas de lésion évidente. Les crachats ne contiennent pas de B. K.

Le malade voulant rentrer à Paris, Monsieur le Docteur DE LÉOBARDY l'envoie dans le service de Monsieur le Professeur CARNOT qui a bien voulu nous donner connaissance de la suite de cette observation.

A son arrivée à l'hôtel-Dieu, on prescrit du sel marin, à raison de 10 grammes par jour. L'état général redevient

satisfaisant, l'appétit est bon, le malade reprend 1 kg. 500 en 10 jours. La tension est 10-6.

Le 16 novembre et le 9 décembre, on pratique des greffes de capsule surrénale ; la 1^{re} sus-claviculaire et sternale. La 2^e par trocart dans le 5^e espace intercostal. Il semble qu'il y ait une nouvelle amélioration qui devient manifeste après la pratique d'une 3^e greffe à gauche. L'appétit est bon, les forces augmentent, la tension est à 10-5. On pratique des injections de cystéine intra-musculaire. Elles sont douloureuses et ne semblent pas donner de bons résultats.

Le 27 décembre, on constate la résorption de la greffe du côté gauche, qui avait toujours été palpable jusqu'à ce jour, la tension artérielle diminue et l'état général est stationnaire.

Le 15-1-36, une otite se déclare.

Le 14-3-36, le malade est fiévreux. Il présente une angine rouge, de grosses amygdales ; il existe une vive douleur à la déglutition, les ganglions sous-maxillaires sont gros et douloureux. L'asthénie est extrême. Le malade meurt le 16-3-36, avec une tension artérielle maxima à 7 et minima imprenable.

OBSERVATION II

Monsieur M..., 49 ans, journalier, entre le 23 juin 1934 salle Saint-Paul.

Père et mère en très bonne santé. Marié depuis 16 ans, sa femme se porte bien ainsi que ses six enfants. Il a fait la guerre au cours de laquelle il a eu une bronchite (1916) et la fièvre typhoïde (1917).

En 1930, il a eu, au cou, des ganglions qui ont suppuré et dont il reste des cicatrices.

Le début de la maladie remonte au mois d'août 1933.

A cette date, après la moisson, une fatigue générale intense a commencé à se faire sentir. Le malade a bruni. Il se sent les jambes « molles ». Durant l'hiver, sa pigmentation ne disparaît pas. Au mois de juin, pendant la fenaison, le malade est subitement plus fatigué et présente un syndrome pseudo-péritonéal. Cet homme qui croyait, au début, ne souffrir que de surmenage, se décide à aller consulter le médecin qui l'avait soigné pour son adénopathie. Celui-ci l'adresse au Service du Dr DE LÉOBARDY.

Ce malade est de couleur brun sale ; il ne mange pas et maigrit. Il est fatigué et a dû s'asseoir deux fois en montant au deuxième étage. Il présente des taches bleutées sur la face interne des joues et les gencives. Sa tension artérielle est de 9-5 1/2 au Vaquez.

Dès son arrivée, on commence un traitement par la cystéine, à raison d'une injection de 0 gr. 20 par jour. Son état s'améliore, l'appétit est meilleur, la tension est à 10-7. Il veut rentrer chez lui. On lui recommande de ne pas se fatiguer et on le laisse sortir le 5 juillet 1934.

Le 5 novembre 1934, le malade revient à l'hôpital. Il présente les mêmes symptômes qu'en juin : il est amaigri, fatigué ; sa peau est toujours aussi bronzée. On reprend le traitement par la cystéine aux mêmes doses. Dès la première semaine, il reprend 1 kilo. Son état général est meilleur, mais il est toujours aussi pigmenté.

Le 10 janvier, il rentre chez lui. — Nous avons pu avoir de ses nouvelles :

Son état général est bon, mais sa pigmentation persiste. Il ne peut faire de grands travaux, mais va et vient dans la cour de la ferme. On lui fait tous les 15 jours une série de 20 cystéines intra-veineuses à 0 gr. 10. — Il a bon appétit et a peu maigri.

Au cours de son séjour à l'hôpital, différents examens ont été pratiqués :

Réaction de Bordet-Wassermann négative.

Les analyses de crachats n'ont jamais montré de Bacilles de Koch.

Les urines ne contenaient ni sucre, ni albumine.

Des dosages d'urée sanguine faits les 28 juin 1934 et 7 janvier 1935 ont donné 0 gr. 30 et 0 gr. 40 par litre de sérum.

Une cuti-réaction de Von Pirquet a été négative.

Une radiographie pulmonaire a montré des poumons indemnes de lésions tuberculeuses.

OBSERVATION III

Madame G..., 38 ans, entre le 3 juillet 1935 salle Sainte-Philomène. Elle présente les symptômes suivants qui font porter le diagnostic de Maladie d'Addison :

1^o Une asthénie intense qui la rend incapable d'effectuer, les mouvements essentiels ; on doit la faire boire, manger...

2^o Une pigmentation discrète, plus accentuée autour des yeux et de la bouche ;

3^o Des taches bleutées sur la langue, les gencives et la face interne des joues ;

4^o Un pouls petit, filant.

5^o Une hypotension marquée à 7-5 ;

6^o Un syndrome pseudo-péritonéal caractérisé par des nausées intenses accompagnées parfois de vomissements, de douleurs abdominales et une constipation opiniâtre. La température est à 39°, mais descend progressivement à 38°2 et à 37°2.

Un traitement à la cystéine est aussitôt institué par le Docteur DE LÉOBARDY : une injection de 0,10 est faite tous les jours et LX gouttes d'adrénaline sont données par voie buccale. Le malade va mieux, son asthénie diminue ; elle mange un peu et peut s'asseoir sur son lit. A la suite

d'un lavement, du reste inefficace, un état aigu se trouve déclenché. La malade fait des efforts pour aller à la selle, elle ressent des douleurs abdominales atroces accompagnées de nausées et d'un état de faiblesse tel qu'elle ne peut plus faire un mouvement. Elle gémit, peut à peine boire, souffre de tenesme et présente de l'incontinence des matières. Cet état se prolonge pendant deux jours et cède aux nouveaux moyens thérapeutiques employés : deux injections sous-cutanées de sérum physiologique de 250 centimètres cubes, et chaque jour six, puis huit grammes de chlorure de sodium pris sous forme de cachets.

On assiste peu à peu à une amélioration notable ; tous les symptômes s'amendent ; les forces de la malade reviennent, la tension artérielle remonte faiblement à 7 1/2-5 1/2 puis à 8-6. Le pouls devient mieux frappé. L'appétit est assez bon, la température est normale.

Cet état se prolonge jusqu'en septembre où, un beau jour, on lève la malade pour lui faire son lit. Malgré toutes les précautions prises, le fait de la porter dans un fauteuil, suffit à déclencher une aggravation qui va chaque jour s'accroissant jusqu'à l'issue fatale.

La malade présente un état nauséux persistant qui empêche toute alimentation. Son pouls est très faible. Elle devient incapable de tout mouvement ; sa voix est imperceptible et elle meurt le 24 septembre dans un collapsus total de tout son organisme.

L'autopsie nous a montré des surrénales cachées dans une gangue de pelotons adipeux rétractés, formant un bloc dans le tissu cellulo-adipeux périrénal épaissi. A droite, cette masse adhère au pôle supérieur du rein qui est congestif. Le rein droit est blanc et contient dans la zone corticale une cavernule de la grosseur d'un pois. Les surrénales sont augmentées de volume et pèsent : la droite 29 grammes, la gauche 24 grammes. Leurs tranches présentent un aspect lardacé et blanchâtre et leur parenchyme

paraît entièrement détruit par des formations nodulaires fibro-caséuses, conglomérées.

Au microscope, on trouve de nombreux foyers folliculaires riches en cellules géantes.

Les veines sont atteintes de pamphlébite bacillaire.

OBSERVATION IV

Monsieur B..., 31 ans, tailleur, entré le 5 octobre 1935.

Antécédents héréditaires.

Grands-parents maternels décédés subitement :

Grand'mère à 58 ans,

Grand'père à 67 ans.

Grands-parents paternels en bonne santé.

Père, 58 ans, jamais malade.

Mère 48 ans, fréquents maux de tête ; n'a jamais fait de fausse-couche.

Une sœur plus jeune, bien portante.

Un frère plus âgé, marié, ayant deux enfants.

Antécédents personnels.

Rougeole et oreillons dans première enfance. A 8 ans, crise de rhumatisme articulaire avec fièvre. Les douleurs n'étaient pas calmées par le salicylate de soude.

A 13 ans, nouvelle crise de rhumatisme, le malade garde le lit plusieurs semaines.

A 14 ans, chute sur un objet tranchant, blessure au périnée, cystotomie.

Le malade accomplit son service militaire en Algérie où il fait quelques poussées de température, attribuées au paludisme.

En 1929, mariage et, en 1932, naissance d'une fille.

A la fin de l'année 1932, crise sévère de rhumatisme ; deux mois de lit ; presque toutes les articulations sont prises.

La convalescence est longue ; le malade finit par se remettre.

Histoire de la maladie.

Pendant les étés 1933 et 1934, la peau du malade a beaucoup bronzé ; l'hiver le laisse très pigmenté.

En 1935 apparaît de la lourdeur des jambes. Le malade est fatigué même après un travail peu pénible.

En septembre, une infirmière de l'Hôpital Cochin, qui a des Addisoniens dans son service, passe ses vacances près de chez lui. Elle lui dit qu'il a les capsules surrénales malades et l'engage à consulter un médecin. Le malade va à Limoges et consulte le Docteur DE LÉOBARDY qui le prend dans son service.

Il est très pigmenté, brunâtre. Par endroits, se trouvent des plaques plus foncées. Sur la langue, la face interne des joues et les gencives, on remarque des taches bleutées.

Le malade n'est pas très asthénique et n'a pas de fièvre. Sa tension artérielle au Vaquez est de Mx : 11,5—Mn : 6,5.

Il n'a pas maigri et ne présente pas de constipation.

Le diagnostic de maladie d'Addison est porté et on commence le traitement par la cystéine à raison d'une ampoule par jour, de 0 gr. 10, en injections intra-veineuses.

Après 5 jours de traitement, le malade rentre chez lui. Il continue les injections de cystéine et prend du chlorure de sodium en cachets, et des comprimés de Vitascorbol.

Au bout de huit jours, le malade fait une nouvelle crise de rhumatisme. On le reprend à la clinique où on suspend le traitement précédent pour le remplacer par de l'Iodaseptine qui soulage immédiatement le malade.

On continue l'iodaseptine pendant un mois et on revient au traitement : cystéine, Vitamine C, et NaCl. Depuis cette date, nous voyons le malade tous les 15 jours ; il ne maigrit pas ; sa pigmentation a diminué ; il se sent moins fatigué et fait des promenades de plusieurs kilomètres.

— Il nous a demandé plusieurs fois s'il ne pouvait pas reprendre son travail.

L'auscultation et la radiographie nous ont toujours montré l'intégrité de l'appareil respiratoire. Les capsules surrénales n'ont pas été vues sur une radiographie de la région lombaire.

B.-W. : négatif. Vernes Résorcine : 49.

OBSERVATION V

Madame B..., 40 ans, domestique, habitant Paris, vient chez des amis à la campagne pour traiter des séquelles d'une pleurésie séro-fibrineuse qu'elle a eue il y a huit mois. Elle va consulter le Docteur LABESSE qui la fait entrer à l'hôpital le 11 novembre 1935, avec le diagnostic de Maladie d'Addison.

Cette malade est mariée depuis 18 ans et a trois enfants en bonne santé ; elle n'a pas fait de fausses couches. Son mari se porte bien.

Elle a eu la rougeole et les oreillons dans son enfance et, il y a huit mois, une pleurésie séro-fibrineuse à la suite d'un refroidissement.

Ses parents sont décédés il y a quelques années : sa mère d'un cancer à l'estomac, son père d'une pneumonie.

Quelque temps avant sa pleurésie, la malade se sentait fatiguée, puis elle a eu de la fièvre. On lui a fait une ponction pleurale d'un litre. Elle a maigri et se fatigue rapidement. Dans son lit, au cours de la pleurésie, elle a bronzé. Nous l'examinons au point de vue pleuro-pulmonaire : elle présente en effet une certaine rétraction de l'hémithorax gauche avec diminution de l'amplitude respiratoire : on entend quelques frottements pleuraux sous le sein gauche.

Notre attention est attirée par sa pigmentation. Elle présente des plaques bleutées sur la face interne des joues,

au niveau des prémolaires. Sa ligne blanche est très pigmentée. Cette malade est aussi asthénique et très constipée et le diagnostic de Maladie d'Addison nous semble logique.

On traite aussitôt Madame B... par l'allergine de Jousset, en même temps qu'on fait un traitement cystéinique, et qu'on prescrit des comprimés de Vitascorbol.

La malade présente tout de suite un meilleur appétit ; sa constipation cesse et elle engraisse de 1 kg. 500 en un mois.

Dès que l'on cesse la cystéine, la malade ne va pas ; elle perd l'appétit et est plus fatiguée.

Pour les fêtes de Noël, malgré nos conseils, elle part chez ses amis où on ne peut lui faire son traitement cystéinique tous les jours. Elle se sent très fatiguée ; elle fait une poussée de température avec diarrhée fétide, mal de gorge, douleurs lombaires, et meurt en trois jours.

OBSERVATION VI

Madame F..., 43 ans, entre à l'hôpital le 18 novembre 1935.

Antécédents héréditaires.

Père mort à 75 ans d'une congestion pulmonaire.

Mère, mari, fils de 21 ans, en bonne santé.

Deux sœurs également bien portantes.

Antécédents personnels.

Jeunesse débile. Vers l'âge de 3 ans, quelques abcès dont il reste des traces dans la région sous-maxillaire gauche. Dès son jeune âge, elle fait de la bronchite chronique.

Histoire de la maladie.

Vers le mois de mars 1933, la malade s'aperçoit qu'elle bronze, sans toutefois s'en inquiéter ; puis elle se sent fatiguée. Vers le mois d'août, quelques vomissements, du sang dans les selles. Les règles sont moins abondantes.

La malade qui n'a jamais cessé son travail, se décide à

voir un médecin qui lui reconnaît de l'hypotension et la traite pour insuffisance hépatique.

Au mois de novembre, ne pouvant plus manger et se sentant fatiguée, elle rentre à l'hôpital.

Examen.

Elle présente sur la peau une forte pigmentation accentuée par des plaques foncées à la face et aux avant-bras. La langue, les gencives, la face interne des joues, sont couvertes de taches bleutées que l'on retrouve sur les petites lèvres.

La malade est très faible. Sa tension artérielle est de Mx : 8 1/2—Mn : 5 1/2. Elle présente un léger syndrome pseudo-péritonéal.

L'image radiographique des poumons est normale. Les surrénales ne sont pas visibles à cet examen.

L'expectoration muqueuse de la malade ne contient pas de bacilles de Koch. Les urines ne renferment ni sucre ni albumine.

Une réaction de Bordet-Wsaser mann est négative.

L'urée sanguine est de 0,30 le 20-11-35 et de 0,38 le 15-1-36.

Thérapeutique instituée.

Dès l'arrivée de la malade, on commence un traitement cystéinique à raison de deux injections de 0,10 par jour.

Le 22, on fait une injection de 250 centimètres cubes de Sérum physiologique qui provoque le soir, une réaction thermique importante : 39,9.

On prescrit par voie buccale, 8 grammes par jour de chlorure de sodium, en cachets, que la malade vomit, LX gouttes d'adrénaline, des sels de soude et de l'eau de Vichy.

Les vomissements continuent, l'anorexie persiste et les forces diminuent. Une intolérance manifeste de l'adrénaline s'affirme. Au bout de quelques jours, ce médicament est supprimé. On prescrit alors des intra-veineuses d'acide

ascorbique, puis, devant une légère amélioration on fait deux intra-veineuses d'acide ascorbique et on supprime la cystéine.

Treize injections d'acide ascorbique sont ainsi faites ; l'amélioration s'affirme et la malade se réjouit de retrouver ses forces. La provision d'acide ascorbique étant épuisée, cette bienfaisante médication doit être remplacée par la cystéine, mais la malade recommence à vomir et s'affaiblit à nouveau.

Une injection intra-veineuse de cortico-surrénale Byla et une injection intra-veineuse de sérum salé hypertonique à 20 % sont essayées. La malade fait une réaction thermique à 38°. Elle a des vomissements.

On prescrit une piqûre de Vitadone et du jus de citron. Immédiatement l'état de Madame F... s'améliore. Elle reprend des forces, un peu d'appétit, et peut s'asseoir sur son lit.

Le Service étant à nouveau pourvu d'acide ascorbique, les injections intra-veineuses sont reprises : 2 par jour, à l'exclusion de toute autre médication. Un fait est à noter : pour combattre la constipation, on a recours tous les 3 jours à un laxatif dont l'action affaiblit considérablement la malade qui se sent épuisée et ne mange pas. Son pouls devient imperceptible et sa tension baisse : Mx : 8—Mn : 4.

Le 28-12-35, à la suite de l'absorption d'une cuillerée à café de poudre de réglisse, la malade accuse un syndrome pseudo-péritonéal avec vomissements. On fait une injection de sérum hypertonique, tout en continuant l'acide ascorbique. Les vomissements cessent mais la constipation persiste, opiniâtre. On essaye alors des injections sous-cutanées de Prostigmine qui agissent favorablement.

Du 14 au 19 janvier, on remplace les injections intra-veineuses d'acide ascorbique par trois comprimés de la même substance. Pendant ces 5 jours, la malade vomit.

On reprend alors les injections I. V. d'acide ascorbique, mais l'état général s'aggrave, l'asthénie est extrême et les vomissements persistent.

La tension artérielle est le 3 janvier de : Mx : 9—Mn : 4 1/2. Le 10, elle monte à Mx : 10, Mn—6 ; retombe le 20 à Mx : 9 3/4—Mn : 5 1/2 et s'effondre le 23 à Mx : 7 1/2—Mn : 4.

L'asthénie devient de plus en plus grave, la malade est incapable du moindre effort ; elle paraît légèrement moins bronzée, mais vomit encore plusieurs fois par jour. Le pouls est imperceptible. On revient à la cortico-surrénale et on ajoute du Vitadone et du sérum physiologique.

L'état de la malade s'aggrave, on la conduit chez elle où elle meurt peu après.

OBSERVATION VII

Le 4 décembre 1936, entre dans le service du Docteur DE LÉOBARDY, salle Sainte-Philomène, Pierre D..., âgé de 7 ans 1/2.

Son père a une excellente santé. Sa mère souffre quelquefois de l'estomac.

L'enfant a un frère plus jeune de deux ans qui, comme lui a été nourri par sa mère et a pris du B. C. G. buccal, à sa naissance.

Aucune maladie infectieuse dans l'enfance. Il a grandi normalement.

A partir de 3 ans, il vomit facilement et met le teint jaunâtre. On le soigne pour une insuffisance hépatique et on le purge tous les mois : les vomissements cessent complètement ; ils reprennent, mais plus rares, à 5 ans cependant que le teint de l'enfant se fonce. On s'étonne que cet enfant aux cheveux blonds ait un teint aussi terreux. Il travaille bien à l'école et est le premier de sa classe.

Au mois de mars 1936, il devient apathique ; il est « mou » disent ses parents. Les vomissements reprennent. Cependant l'enfant grandit et grossit. Son maître d'école constate un relâchement dans son travail ; au jeu, il n'a plus le même entrain.

Sa mère, inquiète, va consulter le Dr D. de la G., qui prescrit des extraits surrénaux et du lugo-calcium. Aucune amélioration ne se produit, l'enfant est sans force, ses jambes paraissent lourdes et raides, il se dandine en marchant et tombe plusieurs fois.

Malgré cette grande fatigue, l'enfant mange assez bien mais lentement, il prend encore du poids et va à l'école jusqu'au 5 juillet. Ce jour-là, il présente une sorte de grippe avec état subfébrile et toux fréquente. Son frère, atteint au même moment du même syndrome, guérit en quatre jours. Notre jeune malade est de plus en plus fatigué, sa toux cesse brusquement, sa pigmentation augmente, ses cheveux deviennent plus foncés et il se plaint d'une douleur vague, persistance, au niveau des reins. Il ne peut plus écrire et tombe dès qu'il fait quelques pas.

Le Docteur D. de la G... est consulté à nouveau ; il prescrit encore des extraits surrénaux et fait faire des séances de Rayons Ultra-Violets.

Il n'y a pas d'amélioration et, à partir de fin octobre, le petit malade présente quelquefois de l'incontinence des matières et des urines.

Le 3 décembre, le Docteur DE LÉOBARDY appelé en consultation, la prend dans son Service.

A son entrée, le malade ne peut se tenir debout, sa voix est voilée, faible. Il présente une pigmentation brun sale, plus marquée au niveau de l'abdomen qui est brunâtre, quelques taches bleutées sur la muqueuse buccale. Il a l'air hébété et surpris. La tension artérielle au Vaguez est de 10 — 5 1/2.

On commence un traitement par la cystéine, on pratique

d'emblée deux injections quotidiennes de 0 gr. 20, pendant 20 jours. Une ampoule de 250 centimètres cubes de sérum physiologique est injectée sous la peau, le 4. — A partir du 5, un, puis deux comprimés de Vitascorbol et du jus de citron. Tous les huit jours, 1/2 centimètre cube d'antigène. — A partir du 26 décembre, on ne fait qu'une piqûre de 0 gr. 20 de cystéine par jour et le 14 janvier on fait quelques séances de Rayons ultra-violets.

L'enfant paraît plus éveillé, mais sa tension diminue, elle est à Mx : 10—Mn : 5. Les jours où ses parents viennent le voir et où son jeune frère l'amuse, il est abattu et est quelquefois incapable de mastiquer ses aliments.

Le 23 janvier, à midi, le malade ne mange pas et se plaint de vagues douleurs lombo-abdominales et de violents maux de gorge ; celle-ci est très rouge, les amygdales sont grosses et présentent quelques fausses membranes. Il existe une forte réaction ganglionnaire sous-maxillaire gauche ; on pratique des lavages au bœck avec une solution de Dakin, des badigeons au bleu de méthylène et on fait prendre au malade des pastilles de gonacrine. La température est, à 18 heures, à 37,8 ; à 6 heures à 39,2. Pendant la nuit, le malade est prostré, sa température augmente. Deux injections de cystéine à 0 gr. 20 et deux ampoules de cortico-surrénale Byla ne produisent aucun effet. L'enfant meurt le lendemain avec 40,2.

Notons que le malade a toujours eu des urines faiblement albumineuses (0,10 à 0,60 par litre de sérum), sans germes pathogènes et sans pus.

Une radiographie a montré l'intégrité du parenchyme pulmonaire.

Une cuti-réaction de Von Pirquet à la tuberculine, faite le 19 janvier, a été négative.

L'urée sanguine était de 0,29 gr litre de sérum, le 18 janvier.

Nous n'avons pu pratiquer l'autopsie.

OBSERVATION VIII

Monsieur A..., 32 ans, cultivateur, célibataire.

Entre dans le service le 5 janvier 1937.

Père tué à la guerre. Mère morte, en 1925, de tuberculose pulmonaire.

A une sœur plus jeune, mariée, mère de deux enfants.

A eu les oreillons à 6 ans et la rougeole à 10 ans.

Peu après cette dernière maladie, a présenté au cou de gros ganglions, dont quelques-uns ont suppuré, laissant des cicatrices disgracieuses.

A fait son service militaire ; n'a jamais eu de maladie grave.

On nous dit qu'il est arrivé la veille, exténué, ne pouvant pas se tenir debout. Il s'assied sur son lit à notre approche et son examen ne semble pas le fatiguer. Il nous apprend que sa fatigue remonte à l'été 1935. A ce moment, il ne ressentait que de la lassitude à son retour des champs ; cette fatigue n'a cessé de croître. Il a consulté plusieurs médecins qui ont prescrit des fortifiants, de la strychnine, et des extraits surrénaux *per os*. Son état général ne s'est pas amélioré.

Depuis cette même époque, été 1935, les cicatrices ganglionnaires du malade se sont pigmentées. Par places sont apparues des macules pigmentaires qui se sont généralisées sur toute la surface des téguments, respectant cependant des taches claires, donnant l'aspect de Vitiligo. La peau est sèche et donne l'impression de sénilité. Depuis quelques mois, le malade habituellement constipé, présente des débâcles diarrhéiques au cours desquelles il a des nausées et ressent des douleurs vagues au niveau des reins et de l'abdomen.

C'est au cours d'une crise semblable que ce malade a été conduit à l'hôpital. Dès son arrivée on lui a fait 20 cen-

timètres cubes de sérum hypertonique et le malade a passé une bonne nuit.

Monsieur A... a des macules ardoisées sur la muqueuse buccale. Sa tension artérielle est de Mx: 10—Mn: 5 1/2 au Vaquez. Le diagnostic de Maladie d'Addison est fait et on commence aussitôt un traitement à la cystéine à raison de deux injections de 0 gr. 10 par jour. On prescrit 10 grammes de chlorure de sodium en cachets et on donne deux comprimés de Vitascorbol. Le malade se trouve beaucoup mieux, dès les premiers jours de ce traitement. Il mange bien, se promène dans la salle et va à la selle normalement.

Le 14 janvier, il s'expose à un courant d'air. — Le 15, il se plaint de la gorge et fait un peu de fièvre (37,9); on lui prescrit des lavages, des gargarismes, des badigeons. Le 16, il se sent très fatigué, ses amygdales sont tuméfiées, il souffre beaucoup de la tête. On entend quelques râles humides disséminés dans les deux poumons. Il fait de la fièvre (39,8). Malgré la thérapeutique employée, l'état du malade s'aggrave et, le 17, sa famille le conduit à son domicile où il meurt quelques instants après son arrivée.

Notons qu'au cours de son séjour à l'hôpital on a pratiqué divers examens :

Les urines du malade ne contenaient ni sucre, ni albumine, ni pus.

Une réaction de Bordet-Wassermann était négative.

La glycémie et le taux de l'urée du sang étaient normaux.

La radiographie n'a pu montrer les surrénales mais nous a fait voir un appareil pulmonaire sain.

OBSERVATION IX

Madame N..., Couturière, 50 ans, entre à l'hôpital le 20 janvier 1937, sur les conseils du Docteur LABESSE.

Antécédents héréditaires.

Parents morts à 75 et 77 ans. Mari et deux enfants en bonne santé.

Antécédents personnels.

Pas de maladie grave. Rougeole à 12 ans. — A 45 ans, calculs vésicaux. Depuis deux ans, entérite.

Histoire de la maladie.

En janvier 1936, Madame N... fait une forte grippe, avec température élevée ; elle ne se remet pas vite ; elle se sent fatiguée, n'a pas de goût au travail et doit se reposer souvent dans la journée. Elle ne peut coudre à la machine, ses jambes ne pouvant actionner la pédale. Elle est très frileuse. À cette époque, la malade a constaté que ses mains et son visage se pigmентаient.

Cette pigmentation s'est ensuite étendue sur tout le corps et aux muqueuses. Les règles étant diminuées, la malade se demandait si elle n'était pas enceinte.

En avril 1936, la malade est plus fatiguée ; à ce moment apparaissent des vomissements matinaux, la malade fait des efforts qui l'épuisent et ne rend que quelques glaires. Dans la journée, elle a souvent des nausées ; elle manque d'appétit et maigrit considérablement.

En août, elle va consulter le Dr LABESSE, qui lui conseille le repos complet, lui prescrit des cachets de NaCl et du jus de citron. Elle ressent immédiatement une amélioration rapide ; son asthénie et sa pigmentation diminuent. Mais elle reprend son travail et se trouve bientôt épuisée ; elle revient consulter le Dr LABESSE qui la fait entrer à l'hôpital.

A l'examen, elle nous paraît très bronzée, le maximum de pigmentation se trouve autour des yeux, de la bouche et aux plis de flexion des doigts. La ligne blanche est fortement pigmentée. La raie blanche de Sergent est assez nette. Sur la muqueuse buccale se trouvent des taches ardoisées. Les lunules unguéales sont teintées de jaune.

Les quadriceps sont flasques, atrophiés, ainsi que le système musculaire en général. La malade est très asthénique. Elle s'assoit cependant seule dans son lit, parle facilement et l'examen ne semble pas la fatiguer.

Elle est constipée et présente de temps en temps des débâcles diarrhéiques qui l'anéantissent. Ses règles sont très diminuées et irrégulières. Elle a souvent des migraines frontales.

Elle pèse actuellement 48 kilos, alors qu'elle en pesait 70 en août 1935.

Son pouls est petit et contraste avec les battements violents de son aorte abdominale.

Sa tension artérielle est Mx : 40 1/2—Mn : 5 1/2.

Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine. Les poumons sont sains à l'examen radiologique. La malade ne crache pas. Un B. W. est négatif et l'urée sanguine est de 0 gr. 38 par litre de sérum.

On commence le traitement cystéinique à raison d'une injection quotidienne de 0 gr. 10 et on prescrit des cachets de chlorure de sodium. L'appétit s'améliore rapidement, mais la malade reste toujours aussi maigre. On fait des piqûres de glycocolle et on constate que la malade reconstitue ses muscles ; elle reprend quelques kilos. La diarrhée persiste de temps en temps, jusqu'au moment où on donne de l'acide ascorbique. A partir de ce moment, la pigmentation diminue, l'état général de la malade est très amélioré lorsqu'elle fait une grippe avec température, râles humides disséminés et rhino-pharyngite, qui est suivie de mort, en trois jours.

L'autopsie nous a permis de constater des capsules surrénales augmentées de volume et noyées dans un tissu adiposcléreux. La capsule droite pèse 20 grammes, la gauche 28 grammes. Ces capsules présentent des lésions bilatérales de tuberculose caractérisées par un grand nombre de petits abcès où l'on trouve de nombreux B. K.

OBSERVATION X

Monsieur Jean S..., 29 ans, bourrelier, entre le 12 février 1937 dans le service de Clinique Médicale.

Il a été élevé par ses parents, a fait son service militaire et n'a jamais eu de maladie grave.

Dans son enfance, on note la rougeole et les oreillons.

Il est l'aîné de 6 frères ou sœurs dont 5 sont mariés et ont des enfants. L'un des frères est pensionné pour sclérose pulmonaire.

Le malade est marié depuis 5 ans et n'a pas d'enfant. Sa femme est en excellente santé.

Son père a 57 ans et sa mère 50 ; celle-ci a été opérée récemment d'un kyste ovarien. Elle n'a jamais fait de fausses couches et n'a pas perdu d'enfant.

Les symptômes pour lesquels le malade est entré à l'hôpital se sont fait sentir dès 1935. Monsieur S... a fortement bronzé pendant l'été et cette pigmentation a persisté pendant l'automne et l'hiver. Il présente des éphélides au visage on le traite d'Éthiopien.

Invité à un mariage, au mois d'octobre 1935, il danse toute la nuit ; la fatigue du lendemain persiste et à partir de ce moment, il ne se sent plus bien. « Quelque chose n'allait pas », dit-il. Dans la journée, il éprouve le besoin de s'étendre quelques instants ; après son travail, il est très las. Il présente de l'inappétence génitale, et ressent des douleurs vagues dans les hypocondres. Il est sujet à des vomissements et bien qu'il ait assez bon appétit, il se prive.

En décembre 1936, il présente une affection grippale, soignée par le Docteur L. — L'état du malade ne s'améliorant pas assez vite, il appelle le Docteur R. L. qui prescrit deux cachets de 0,05 de poudre surrénale par jour. Il n'y a pas d'amélioration et le malade va consulter le Docteur DE LÉOBARDY qui le prend dans son service.

A son entrée, le malade est très asthénique (le voyage en chemin de fer et le souci de son hospitalisation l'ont complètement anéanti). Il a perdu 4 kg. 500 en trois mois. Il est brun sale et présente quelques plaques bleutées sur la face interne des joues, sur les lèvres et sur les gencives. Il est constipé et sa température est à 39,4. Sa tension artérielle au Vaquez est de Mx : 11—Mn : 6. Il présente nettement la raie blanche surrénale de Sergent.

On fait du sérum physiologique sous la peau et le lendemain on commence des injections intra-veineuses de cystéine à raison de 0 gr. 10 matin et soir.

On fait une injection d'antigène méthylique par semaine.

On prescrit du NaCl en cachets : 5 à 10 grammes par jour et de l'acide ascorbique.

L'état général du malade s'améliore rapidement ; il se sent bien, mange mieux et ne vomit plus.

Il prend 1 kg. 500 en une semaine.

Les 24 et 25 février, le malade est de nouveau fatigué ; il présente de la diarrhée, des douleurs vagues dans l'hypochondre gauche ; il vomit et sa température s'élève jusqu'à 39,5. On fait du sérum salé hypertonique et le lendemain tout rentre dans l'ordre. Au cours de cet accès fébrile, la tension a légèrement diminué, elle est à 10 1/2-5 1/2 ; le 27, elle remonte à 11 1/2-6 1/2.

Le malade se sentant mieux, rentre chez lui le 10 mars. Il poursuit son traitement par la cystéine à raison d'une piqûre de 0 gr. 10 par jour ; il mange très salé et prend de l'acide ascorbique.

Le 15 mars, il fait, durant deux jours, un accès identique à celui des 24 et 25 février.

Actuellement, tout en suivant son traitement, Monsieur S... se promène, mange d'assez bon appétit et reprendrait son travail si on ne le lui interdisait. Sa pigmentation quoique encore très foncée a diminué. Il se sent bien. Sa tension artérielle est à Mx : 11 1/2—Mn : 6 1/2.

Notons qu'au cours de son séjour à l'Hôpital, différents examens ont été pratiqués :

Une réaction de Bordet-Wassermann a été négative.

Une radiographie a montré l'intégrité de l'appareil pulmonaire. Les capsules surrénales n'ont pas été vues sur les films.

L'expectoration muqueuse du malade n'a jamais montré de B. K.

Les urines ne contenaient ni sucre ni albumine.

L'azotémie était de 0,30 le 19 février.

OBSERVATION XI

Monsieur M..., 36 ans, manœuvre.

Entré le 23 avril 1937, pour fatigue et pigmentation anormale de la peau.

Antécédents personnels.

Pas de maladie dans son enfance.

A fait son service militaire.

A 26 ans, a eu quelques maux d'estomac traités et guéris par des poudres saturantes.

Antécédents héréditaires.

Père mort à 71 ans d'une congestion pulmonaire.

Mère, âgée de 76 ans, atteinte d'une affection cardiaque.

Trois frères vivants, en bonne santé.

Un quatrième frère a été tué à la guerre.

Histoire de la maladie.

Les débuts de la maladie remontent à l'été 1936 pendant lequel le teint du malade s'est bronzé anormalement.

Au mois de février 1937, Monsieur M... se sent fatigué, même après un effort peu pénible. Il continue cependant son travail jusqu'à ce qu'il contracte une légère grippe (10 mars).

A partir de ce moment ses forces diminuent rapidement ;

quel que soit l'effort musculaire fourni, il ressent une grande fatigue. Il a peu d'appétit, présente des vomissements et de la diarrhée.

Le malade consulte le Docteur P. qui prescrit de l'Histogénol et un vin composé ; il n'y a pas d'amélioration sensible ; la famille appelle le Docteur DUPITOUT qui conseille l'hospitalisation.

A son entrée à l'hôpital le malade est très amaigri, ses yeux sont cernés, sa peau est bronzée surtout aux parties découvertes, irritées par la lumière, et au niveau des organes génitaux.

Au triangle de Scarpa, sous les aisselles et sous le maxillaire inférieur, une micropolyadénopathie très marquée.

On remarque quelques taches ardoisées sur la muqueuse buccale. L'asthénie du malade est extrême, sa tension artérielle est de $9\frac{1}{2}$ - $6\frac{1}{2}$.

Il existe des troubles digestifs caractérisés par des coliques avec diarrhée et des vomissements. La température est de 39° .

On injecte au malade une ampoule de sulfalgan et 250 centimètres cubes de sérum physiologique. On lui prescrit de l'adrénaline par voie buccale et on commence le traitement par le chlorhydrate de cystéine à raison de deux piqûres de 0,10 par jour. La température baisse, le malade reprend quelque force. Cette amélioration persiste pendant 15 jours.

Le 18 mai le malade présente un syndrome pseudo-péritonéal. On cesse la cystéine et on fait des injections intra-veineuses de chlorure de sodium et d'acide ascorbique. Les vomissements cessent, les douleurs s'atténuent mais la diarrhée persiste. La température s'élève et oscille entre 38° et 39° . Le malade s'affaiblit de plus en plus. On essaye les extraits corticaux Byla mais le malade entre dans le coma le 7 juin, coma au cours duquel il est conduit à son domicile et meurt quelques heures plus tard.

Nous n'avons jamais trouvé de B. K. dans les crachats ni dans les urines ; ces dernières ne contenaient ni pus, ni sucre, ni albumine.

La radiographie pulmonaire montrait des hiles chargés sans lésion parenchymateuse.

Réaction de Bordet-Wassermann négative.

Cuti-réaction de Von Pirquet négative.

Urée sanguine : 25-4-37 = 0 gr. 32.

2-6-37 = 0 gr. 38.

OBSERVATION XII

Monsieur R..., cultivateur, entré le 26 mai 1937.

A signaler dans ses antécédents des bronchites fréquentes, surtout après la guerre. Ce malade est d'ailleurs pensionné pour tuberculose pulmonaire, une analyse de crachats, en 1920, ayant montré des B. K.

Ses parents sont en bonne santé.

Il vient consulter car depuis quelques temps il se sent fatigué. Il est obligé de s'arrêter dans son travail, il ressent le besoin de faire la sieste après les repas. Il éprouve une grande difficulté à se lever le matin. Il craint le froid. Ces petits troubles s'accompagnent d'un sentiment pénible d'impuissance, d'anéantissement. Il est très bronzé mais dit l'avoir toujours été.

Il nous apporte un certain nombre de radiographies pulmonaires dont les plus anciennes datent de 1926. Toutes montrent des images normales.

Il tousse et crache un peu le matin.

La tension artérielle est au Vaquez de 10-6 1/2 et il présente sur la face interne des joues, sur la langue et sur les gencives, de nombreuses taches bleutées.

Le diagnostic de maladie d'Addison est porté et on traite aussitôt le malade par des injections quotidiennes de cys-

téine, des cachets de NaCl, de l'acide ascorbique sous forme de comprimés, et de jus de citron.

Au bout de huit jours le malade se sent beaucoup plus courageux, il a bon appétit et veut rentrer chez lui.

Notons qu'une radiographie thoracique faite le 1^{er} juin, a montré un parenchyme pulmonaire normal.

Les surrénales ont été invisibles sur une radiographie de la région lombaire.

La recherche des B. K. dans les crachats, a été négative.

Les urines ne renfermaient ni sucre, ni albumine.

Une réaction de Bordet-Wassermann a été négative.

L'urée sanguine était de 0 gr. 38, le 2 juin 1937.

OBSERVATION XIII

Docteur Noël DUCHEIX

Monsieur Marcel B..., 29 ans, charpentier.

Père et mère décédés de tuberculose pulmonaire.

Lui-même a été un enfant fragile et a présenté de fréquentes bronchites et des adénites cervicales.

Nous le connaissons depuis 15 ans et avons déjà constaté une pigmentation anormale.

En décembre 1935, nous l'examinons et trouvons outre une forte adénite cervicale gauche, une pigmentation plus marquée qu'antérieurement des taches ardoisées buccales. Il accuse de l'amaigrissement, de la constipation et de l'asthénie.

Un traitement par l'adrénaline surrénale totale est institué et donne une légère amélioration pendant quelques semaines.

En février 1936, il se plaint de ne plus pouvoir travailler en même temps qu'il accuse des douleurs dans tous les muscles. Nous instituons alors un traitement par la cystéine Byla et nous basant sur le prospectus inclus dans la boîte

faisons les injections intra-musculaires. Le résultat est à peu près nul et nous adressons le malade, le 9 mars 1936 au docteur de LÉOBARDY qui conseille la cystéine intra-veineuse et l'acide ascorbique.

La transformation est immédiate, dès la première injection. Le malade reprend ses occupations pourtant pénibles de charpentier.

Après 15 jours on interrompt la cystéine, mais on doit la reprendre 8 jours après (alors qu'il était conseillé 15 jours sans intraveineuses) l'asthénie réapparaissant on essaie alors de ne faire qu'une injection tous les 2 jours. L'amélioration persiste plusieurs semaines. La pression artérielle est restée inchangée à 11-7 (Pachon-Gallavardin). Juillet 36. Le malade doit faire de la cystéine tous les jours, puis 2 et 3 fois par jour pour conserver une force musculaire qui va en s'atténuant. On essaie l'allergine de Jousset (1 ou 2 gouttes intradermiques par semaine).

La pression artérielle s'effondre en août 1936 et le malade meurt le 9 septembre 1936 après avoir présenté les derniers jours un syndrome de méningite tuberculeuse.

OBSERVATION XIV

(Docteur André BASSET)

L'un de nous est appelé le 11 novembre 1934, pour soulager les derniers moments de Madame T..., 34 ans, dont l'agonie est très douloureuse.

On se trouve en présence d'une femme en subcoma.

On apprend qu'elle souffre vivement dans la région lombaire ; la malade ne peut pas répondre à nos autres questions. Son aspect est typique, d'une pigmentation foncée marquée surtout à la face et aux points de friction. Il existe des taches de la taille d'une pièce de deux francs sur la face interne des joues et d'autres sur les gencives.

Le pouls est imperceptible, la tension artérielle 6-4 (Vaquez-Laubry), le cœur régulier. L'état de faiblesse exclut même la pensée de pouvoir utiliser le dynamomètre. On peut juger l'état de déchéance musculaire à ce fait que le tour de bras dans sa partie la plus forte mesure 10 cm. 1/2. La constipation est opiniâtre depuis longtemps, il n'y a pas de glycosurie. Le-poumon est normal.

Nous apprenons par la famille que la pigmentation remonte à treize mois et que la malade ne peut plus se lever depuis six mois.

La thérapeutique avait été uniquement de la strychnine. On porte le diagnostic de maladie bronzée d'Addison, un pronostic très rapidement fatal, et, pour faire quelque chose, on formule de l'adrénaline en attendant la cystéine que nous n'avons pas à notre disposition.

Vingt-quatre heures après nous revenons avec de la cystéine. La malade est dans un véritable coma : il est impossible de trouver les chiffres de la tension artérielle ; nous faisons quand même une injection de 0 gr. 10 de cystéine alcalinisée au bicarbonate par pure curiosité et en annonçant le décès pour dans une demi-heure. Cependant la malade a repris un semblant de connaissance, a paru reconnaître son entourage et le décès ne s'est produit que huit heures après.

OBSERVATION XV

(Docteur André BASSET)

Monsieur B... (33 ans), est hospitalisé aux Incurables pour sclérose cérébrale et maladie de Little. Il présente un état de débilité mentale accusé même pour des médecins non psychiatres, d'autre part une démarche de paraplégie spasmodique avec exagération des réflexes et Babinsky bilatéral. Le B. W. du 31 octobre = H8, le Hecht est négatif, le Verne = 2.

Nous l'examinons pour la première fois le 15 octobre 1934 pour une crise d'obstruction intestinale accompagnée de douleurs et de distensions abdominales généralisée, et qui cède parfaitement à l'injection de Prostigmine. Mais frappés par l'aspect du malade, nous l'examinons plus complètement le 29 octobre 1934.

Il présente une pigmentation bronzée caractéristique des régions découvertes, des régions normalement pigmentées, des zones de friction qui sont négroïdes. Le reste du corps est également nettement pigmenté ; il y a des taches bronzées sur la gencive et la lèvre inférieures. La tension artérielle est de 8-6 (Vaquez-Laubry). Le cœur bat à 68, régulier, sans souffles. Les troubles digestifs continuent quoique moins marqués ; il y a de la constipation avec météorisme abdominal. L'asthénie et la fatigabilité musculaires sont marquées au dynamomètre. A la main droite nous trouvons : 20,48, 22,22, 22,20, 19,19 ; à la main gauche les résultats sont plus nets : 16,15, 13,16, 15,11, 10,10. Pas de douleurs des surrénales.

L'examen clinique et radiographique des poumons est normal ; à la radio le cœur est petit, en goutte. Au début du traitement le poids est de 51 kilos.

On débute le traitement par injections quotidiennes de cystéine le 12 novembre 1934.

Le 22 novembre, après dix injections, l'amélioration se dessine. Le malade se sent plus fort, demande à se lever. La pigmentation diminue, sa tension artérielle remonte à 9,5-6. Cependant son poids du 16 novembre n'est plus que de 49 kilos malgré l'augmentation d'appétit. Le 3 janvier 1935 le poids est de 54 kilos ; le 10 janvier, après 60 injections de cystéine l'amélioration est considérable. Très diminuée aux zones hyperpigmentées de la maladie bronzée, la pigmentation peut passer inaperçue dans les autres régions ; elle subsiste diminuée de moitié sur les muqueuses. La tension artérielle est revenue à des chiffres subnormaux : 12,5-8,5

(Vaquez-Laubry), 13-7,5 (oscillomètre) ; l'index oscillométrique est de 2 à l'oscillomètre Spengler (chiffres normaux pour cet appareil), pour les tensions de 10 à 8 que l'on considère comme tensions moyennes. L'asthénie a régressé dans des proportions importantes ; à la main droite : 27,27, 26,26, 24,22 24,19, 20,20, 21,20, 22,24, 23,22, 20,19 ; à la main gauche : 24,20, 16,18, 20,17, 16,18, 17,15, 15,19, 17,16. Le poids est de 56 kilos.

En résumé, nous notons une amélioration surprenante sur la tension artérielle revenue à la normale en deux mois, en partant d'un chiffre de 8-6 ; sur la pigmentation diminuée de moitié ; sur l'asthénie ; sur le poids (engraissement de 7 kilos). Cependant l'affection causale de cette maladie d'Addison continue à évoluer ; le ballonnement abdominal subsiste avec matité dans les points déclives, mobile avec les changements de positions ; la fréquence des selles est exagérée, ce qui nous fait porter le diagnostic vraisemblable de tuberculose entéropéritonéale. Nous nous demandons, du reste, si les troubles digestifs antérieurs de notre malade n'étaient pas dus à cette localisation du B. K., que nous avions méconnue alors, en les mettant exclusivement sur le compte de la maladie bronzée. Il est évident que les troubles nerveux de notre sujet sont inchangés.

Monsieur B... est décédé le 4 mars 1935 d'obstruction intestinale.

CHAPITRE III

I. — REMARQUES CLINIQUES

De ces observations il résulte que nous avons pu étudier la maladie d'Addison chez 1 enfant 4 femmes et 10 hommes.

Nous avons noté ce fait classique : alors qu'il s'agit d'une affection tuberculeuse, tous nos sujets, sans exception, ont toujours été, soit au début, soit au cours, soit à la fin, indemnes de lésions pulmonaires. — Les radiographies ont toujours montré une image thoracique strictement normale. Par contre, dans 5 cas sur 15, les sujets étaient ou avaient été porteurs de tuberculose ganglionnaire. Sur ces 5 cas, trois avaient présenté de la suppuration.

Nous avons remarqué la gravité des maladies intercurrentes, fait bien connu. 5 malades sont morts d'angine ou de petite affection grippale.

De nombreux auteurs ont signalé dans la période terminale une grosse azotémie. Nous ne l'avons pas retrouvée.

La cuti-réaction a toujours été négative.

En ce qui concerne la physionomie clinique de la maladie d'Addison, il nous a semblé que les sujets pouvaient être classés, en deux groupes assez différents :

A) ceux à mélanodermie intense,

B) ceux à mélanodermie discrète.

Nous avons noté que les sujets porteurs de mélanodermie discrète, avaient toujours des plaques très marquées sur la muqueuse buccale.

A. Sujets à mélanodermie intense :

C'est parmi ceux-ci que nous avons constaté la plus grande longévité. Chez ces malades, les phénomènes morbides se traduisent par de la myasthénie, très facilement réduite par le traitement cystéinique.

— La tension artérielle est presque normale. Les troubles digestifs sont peu accentués, les vomissements exceptionnels ; la constipation est de règle et semble réduite par l'acide ascorbique.

Chez ces sujets, la maladie semble agir par poussées avec intervalles de repos.

Au moment des poussées les grands symptômes de la maladie apparaissent : asthénie, vomissements, troubles digestifs, élévation de température, effondrement tensionnel.

En général, ces poussées obéissent bien à certains moyens thérapeutiques que nous étudierons plus loin (cystéine, chlorure de sodium, acide ascorbique).

B. Sujets à mélanodermie discrète :

Chez eux le syndrome de la maladie nous a toujours semblé complet. Au lieu de poussées évolutives, l'évolution est continue : asthénie qui confine le malade au lit, troubles digestifs marqués, effondrement tensionnel, avec maxima autour de 8-9, quelquefois même 7-8.

Ces formes nous ont paru résister aux moyens thérapeutiques.

II. — REMARQUES RADIOLOGIQUES

Chez tous nos sujets nous avons fait pratiquer la radiographie des surrénales. Celle-ci, quoique faite d'après une excellente technique, n'a jamais donné de renseignements.

III. — REMARQUES ANATOMIQUES

1) Les autopsies pratiquées nous ont toutes montré des lésions tuberculeuses bilatérales.

a) Avec destruction totale des surrénales par la caséose dans le cas de mélanodermie discrète.

b) Avec petits abcès multiples correspondant aux formes très mélanodermiques.

CHAPITRE IV

REMARQUES THÉRAPEUTIQUES

On dit que lorsqu'il y a plusieurs remèdes à un même mal, aucun n'est souverain ; cela semble bien exact pour la maladie d'Addison.

Le meilleur traitement actuel de cette maladie est celui que l'on fait par les extraits cortico-surrénaux. Isolés par HARTMANN et ses élèves, d'une part, par SWINGLE et PFIFFNER d'autre part, ces extraits appelés Cortine, Eucortone ou Eschatine, ont donné de merveilleux résultats à la clinique Mayo et on connaît l'observation de Monsieur le Professeur CARNOT, rapportée dans la thèse d'Hanna RIPERT : « Une femme de 38 ans, atteinte de Maladie d'Addison grave, fut traitée par la cortine. Après quelques injections, l'état de la malade se transforma complètement, elle redevint gaie, enjouée, et elle put se lever et circuler dans l'hôpital. Malheureusement, au bout d'un mois, la provision d'extraits étant épuisée, on assista à une nouvelle aggravation et à l'apparition de crises diarrhéiques toxiques. Lorsqu'on put re-

donner de la cortine, même à très hautes doses, il ne se produisit aucune amélioration et la malade finit par mourir ».

RIVOIRE a signalé le développement fréquent d'une cortico-résistance que HARTMANN appelle « stade-irréversible ».

Les extraits corticaux n'étant pas un remède parfait, leur prix élevé et la difficulté de se les procurer, n'en permettent qu'un emploi exceptionnel. C'est pourquoi nous avons mis en œuvre les différents moyens thérapeutiques suivants :

- 1^o Adrénaline,
- 2^o Extraits totaux surrénaux,
- 3^o Glutathion,
- 4^o Cystéine,
- 5^o Glycocolle,
- 6^o Acide ascorbique,
- 7^o Chlorure de sodium,
- 8^o Antigène méthylique et Allergine de Jousset.

1^o *L'adrénaline.* — Nos connaissances actuelles sur la maladie d'Addison, la physiologie de la cortico-surrénale et de la médullo-surrénale, doivent nous faire prévoir l'échec de cette thérapeutique.

La maladie d'Addison est due à l'insuffisance fonctionnelle de la corticale. Cela explique l'insuccès de la thérapeutique par l'adrénaline hormone médullaire.

Découverte par TAKAMINE et OLDRICH en 1901, elle a des propriétés angiotoniques et cardio-toniques.

Celles-ci ne sont pas évidentes dans le traitement de la maladie d'Addison. ROGOFF écrit que l'adrénaline a un effet toxique et doit être évitée.

Certains auteurs, tout en admettant le peu d'action de l'adrénaline, l'ont trouvée active au moment des poussées évolutives avec syndrome pseudo-péritonéal.

Nous l'avons administrée suivant la méthode de SERGENT et par voie sous-cutanée. Nous n'avons pas constaté son efficacité.

2^o *Extraits totaux surrénaux.* — Ce traitement pathogénique essayé en 1892, par CHARRIN et LANGLOIS, a donné des résultats contradictoires. Assez souvent il a provoqué des accidents (bouffées de chaleur, nausées, vertiges, tremblements, glycosurie intermittente, asphyxie des extrémités).

Des cas de mort rapide ou subite ont même été signalés. Il est possible que ces accidents résultent de l'emploi de doses trop fortes ou trop prolongées. On a cependant observé l'amélioration passagère de quelques symptômes. BÉCLÈRE, ANDERODIAS, HIRTZ, PENTZ, SCHILL, ont publié des cas d'amélioration considérable.

BÉCLÈRE observa à la suite d'un traitement intense (450 grammes de capsules surrénales fraîches, et 43 injections de 50 centimètres cubes d'extrait hydro-glycériné), une survie de 17 ans.

PENTZ rapporta un cas de guérison chez un enfant qui prit chaque jour une à trois capsules surrénales de mouton, crues ou à peine chauffées.

Son emploi est légitime : LOEPER et OPPENHEIM nous ont montré depuis longtemps que les extraits surrénaux injectés, provoquent l'hypertrophie et l'hyper-fonctionnement des parties demeurées saines des surrénales.

Nous avons administré ces extraits *per os* et en piqûres ; nous n'avons pas eu d'accidents mais n'avons jamais remarqué d'effets probants.

3^e *Le Glutathion*. — Il résulte de la combinaison de la cystéine avec l'acide glutamique et le glyocolle.

LOEPER, LÉON BINET et leurs collaborateurs ont montré que les surrénales jouent un rôle important dans le métabolisme du soufre, particulièrement sous forme de glutathion. LÉON BINET et ses élèves ont pu doser le glutathion sanguin et ont constaté un abaissement constant, parfois considérable, de son taux, dans les cas d'insuffisance surrénale.

A la suite des physiologistes, plusieurs cliniciens l'ont essayé dans l'insuffisance surrénale et dans la maladie d'Addison. Nous l'avons employé en injections intra-veineuses à la dose de 0 gr. 10 par piqûre ; il nous a semblé ne pas donner de résultat supérieur à la cystéine et son prix relativement élevé nous l'a fait abandonner.

4^e *La Cystéine*. — RIVOIRE a été conduit par des conceptions théoriques, à essayer chez une addisonienne des injections intra-veineuses de cystéine. Peu de temps après, notre maître, le professeur de

LÉOBARDY et le Docteur LABESSE, expérimentent cette thérapeutique et publient des résultats très encourageants ; ceux-ci n'ont pas été démentis, mais notre maître semble moins enthousiaste qu'au début car nous avons constaté une véritable indifférence chez certains sujets que nous pouvons appeler cystéino-résistants. — A la vérité, ces sujets ne le sont pas tout à fait, car, si ces formes ne paraissent pas améliorées, dès qu'on supprime la cystéine, les malades vont moins bien. Ces formes sont précisément des formes à mélanodermie discrète.

Nous avons employé la cystéine en injections intra-veineuses. En injections intra-musculaires, elle semble moins active car elle est en partie détruite par le muscle.

Nous avons suivi la technique de RIVOIRE, c'est-à-dire injections quotidiennes de 10 centigrammes de chlorhydrate de cystéine dissous dans quelques centimètres cubes d'eau distillée. — On stérilise la solution par l'ébullition et, avant l'injection, on la neutralise par une quantité connue de solution de carbonate de soude à 10 %, stérilisée.

Nous avons essayé des doses plus fortes : les résultats n'ont pas été meilleurs.

En attendant le jour où l'on pourra se procurer des extraits opothérapiques à meilleur prix, la cystéine est l'agent thérapeutique le plus efficace de la Maladie d'Addison.

5° *Le Glycocolle*($\text{CH}^2\text{-NH}^2\text{-COOH}$) est un acide ami-

né ; comme la cystéine, il fait partie de la molécule du glutathion.

Nous avons essayé le glycocolle en injections à hautes doses dans un cas avec myasthénie particulièrement marquée ; il nous a semblé qu'il agissait sur un certain degré d'amyotrophie que présentait le sujet.

6° *L'Acide ascorbique.* — Est identique à la Vitamine C. — Tout récemment, REICHSTEIN est parvenu à en réaliser la synthèse : à un litre de jus de citron correspondent 35 centigrammes d'acide ascorbique. La Vitamine C. se trouve en grande quantité dans les surrénales ; il était légitime qu'on l'emploie dans la thérapeutique de l'insuffisance de ces glandes.

Plusieurs auteurs ont signalé son action sur la pigmentation et son pouvoir de diminuer la mélanodermie. Nous avons pu nous rendre compte que ceci est très exact et chez tous nos malades, l'acide ascorbique a diminué la pigmentation cutanée. Elle a semblé sans action sur la pigmentation des muqueuses. Dans tous les cas, ce produit a agi favorablement sur les troubles intestinaux et en particulier sur la constipation.

Nous l'avons administré par voie buccale (10 à 50 centigrammes par jour) et en injections intramusculaires ou intra-veineuses (solution à 5 % dont on injecte 10 à 30 centimètres cubes par jour) ainsi que sous la forme plus agréable mais moins concentrée du jus de citron.

7^o *Le Chlorure de sodium.* — L'hypochlorémie, l'abaissement de la réserve alcaline et de la masse sanguine, sont constants chez les Addisoniens et semblent responsables de la plupart des troubles pseudo-péritonéaux et digestifs observés chez ces malades. — C'est à ACHARD et RIVOIRE que revient la découverte de cette médication (1931) et ce n'est qu'un an plus tard que LOEB publia, en Amérique, un cas de maladie d'Addison considérablement amélioré par le chlorure de sodium. — Ces auteurs employèrent à la fois l'ingestion et l'injection intra-veineuse, et un grand nombre de publications favorables à cette médication ont été faites, notamment par HARROP, SEARS, MARANON et CAROLI.

Dans les cas peu accentués, nous avons prescrit le régime hypersalé et des cachets de 1 gramme de chlorure de sodium (la dose moyenne administrée étant de 10 à 15 grammes par jour). Dans les cas plus graves, nous avons eu recours aux injections intra-veineuses de sérum salé, soit, suivant la méthode des Américains, en employant le sérum isotonique, soit, d'après la méthode préconisée par RIVOIRE, 20 centimètres cubes de sérum hyperchloruré à 30 % qui a semblé nous donner de meilleurs résultats.

Nous avons pu constater les bienfaits du régime hypersalé et les injections intra-veineuses de sérum salé hypertonique nous ont semblé la médication héroïque des poussées évolutives avec syndrome abdominal.

8° *Antigène méthylique et allergine de Jousset.*
Quant aux essais de vaccinothérapie anti-tuberculeuse, nous avons employé chez tous nos malades l'antigène méthylique, sans ennuis mais sans effets déterminés.

Nous avons essayé, dans un cas, l'allergine de Jousset ; mais n'avons pas eu de succès probant. Il fallait s'y attendre car nous savions, ainsi que le dit JOUSSET, que ce traitement s'adresse surtout aux infections initiales de la tuberculose. C'est un traitement éminemment prélésionnel avec lequel on ne peut espérer arrêter la caséose : lorsque la maladie d'Addison apparaît avec tous ses symptômes, la caséose des surrénales est déjà très avancée.

CONCLUSIONS

I

Dans la région où nous avons étudié, la maladie d'Addison n'est pas exceptionnelle.

II

Elle s'est toujours montrée comme la traduction de la tuberculose des glandes surrénales, avec intégrité de l'appareil pulmonaire.

III

Au point de vue thérapeutique, les extraits surrénaux français que nous avons employés nous ont paru inefficaces. Les meilleurs agents thérapeutiques nous ont semblé être :

A. La cystéine en injections intra-veineuses.

Avec cette réserve qu'elle s'est révélée moins efficace, parfois même inopérante dans la forme à mélanodermie discrète.

B. Les injections de chlorure de sodium, particulièrement actives au moment des poussées aiguës, avec syndromes pseudo-péritonéaux.

C. L'acide ascorbique qui agit sur la constipation et la pigmentation.

IV

Au point de vue clinique, il semble qu'en ce qui concerne le pronostic et le traitement, les cas de maladie d'Addison puissent être classés en deux groupes :

A. Forme à mélanodermie intense, à évolution plus lente, se faisant par poussées que peuvent éteindre les agents thérapeutiques actifs.

B. Forme à mélanodermie discrète, de pronostic plus sombre, à évolution progressive, peu influencée par les moyens thérapeutiques.

V

Dans les formes aiguës de la maladie d'Addison, il y a lieu de distinguer la poussée de la maladie qui peut être curable, et les accidents infectieux intercurrents qui sont le plus souvent inexorables.

VU :

Le Doyen,

G. ROUSSY.

VU :

Le Président de la thèse,

CARNOT.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABÉLOUS et LANGLOIS, 1891. — Note sur les fonctions des capsules surrénales chez la grenouille (*C. R. Soc. Biol.*, 28 novembre, pp. 792-798).
2. ABÉLOUS, 1893. — Des rapports de la fatigue avec les fonctions des capsules surrénales (*Archives de Physiol.*).
3. ADDISON (Thomas), 1855. — On the constitutional and local effects of disease of the supra-renal capsules, in Trousseau, *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris*, t. III, 1873, Paris (Baillière et fils)).
4. APPERT, 1911. — La portion corticale de la capsule surrénale. Ses relations physiologiques avec le cerveau et avec les glandes génitales (*Presse Méd.*, n° 86, pp. 865-868).
5. ARNDT (G.). — Action des extraits corticaux des surrénales (Cortidyn) sur la maladie d'Addison (*Fortschr. d. Thérap.*, nov. 1935, t. II, p. 641-652).
6. BAIRD (P. C.) and ALBRIGHT FULLER, 1932. — Four cases of Addison's disease treated with cortin (Hartman) (*Arch. Int. Med.*, september, p. 394).
7. BALL (R. G.) and LANSBURY (I.), 1931. — Further Observations on Addison's disease (*Proc. Staff. Meet. Mayo clin.*, feb. 11, p. 77).
- The treatment of a case of Addison's disease with the cortical hormone of Swingle and Pfiffner (*Canad. Med. A. Journ.*, May, p. 695).
8. BAUDOIN (A), AZERAD (E.) et LEWIN (J.). — Effet des injections intra-veineuses continues d'adrénaline chez les addisoniens (*C. R. Soc. Biol.*, 1936, n° 83, p. 858-859).
9. BAUDOIN (A), BENARD (H), HERVY (J.), LEWING et SALLET (J.).

- Injections intra-veineuses et intra-artérielles lentes et continues d'adrénaline. Action sur la pression artérielle (*C. R. Soc. de Biol.*, 1935, t. CXVIII, p. 529).
10. BAUMANN and HOLLY, 1923. — The relation of lipoids to supra-renal physiology. I. The cholesterol and lipid phosphorus content of the blood of rabbits before and after supra-renalectomy (*Journal. of Biol. Chem.*, t. XXXV, pp. 457-475).
11. BAYARD (D.). — La cortico-surrénale et ses applications (*Concours Méd.*, 18 octobre 1936).
12. BENHAM (H. W.), FISHER, MARY, MORE and THURGER, 1932. — Three cases of Addison's disease treated with an extract suprarenal cortex (*Lancet*, jan., I, p. 125).
13. BINET (L.) et GIROUD (A.), 1928. — Glandes surrénales et glutathion (*C. R. Soc. Biol.*, 11 février).
14. M. A. BLANKENHORN (J. M.), HAYMAN (J. R.). — Use of suprarenal extract (eschatin) and sodium salks (*Am. J. M. Sc.*, 189-419-423, March 1935).
15. BLANCHETIÈRE (A.), BINET (L.) et ARNAUDET (A.), 1930. Synthèse du glutathion dans la glande surrénale (*C. R. Soc. Biol.*, 3 mai).
16. BLANKENHORN (et HAYMAN. — Notes sur emploi de l'extrait surrénal et des sels de sodium dans 1 cas de maladie d'Addison (*American Journal Med. Sc.*, mars 1935).
17. BRITTON (S. W.), FLIPPIN (J. C.) et SILVETTE (H.), 1931. — L'administration orale de l'extrait cortico-surrénal (*Journ. of Physiol.*, décembre, p. 44).
18. BRITTON (S. W.) et SILVETTE (H.), 1931. — Quelques effets de l'extrait cortico-surrénal et d'autres produits sur les animaux décapsulés (*Journ. of Physiol.*, décembre, p. 15 et *Science*, 30 octobre, p. 441).
19. BRITTON (S. W.) et SILVETTE (H.), 1931. — L'hormone cortico-surrénale. *Science*, II, pp. 322 et 373 et *Am. Journ. of Physiol.* t. XCVII, p. 507).
20. BROUSTET (P.), TRAISSAC (F. J.) et SARIE (R.). — Hyperazotémie terminale au cours d'une maladie d'Addison (*Caz. heb. d. Sc. méd.*, é Bordeaux, 30 août 1936, n° 35, pp. 550-552).
21. BROWN (A. M.), 1932. — Case improved by suprarenal extract (Addison's disease) (*In Bull. Vet. Admin. March.*).

22. BROWN SEQUARD, 1856. — Recherches expérimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrénales (*Arch. gén. de Méd.*).
23. CARNOT. — Maladie d'Addison et Hormone cortico-surrénale. Clinique de l'Hôtel-Dieu de Paris in *Annales de Thérapie biologique*, 15 février et 15 mars 1933.
24. DELINS et OPITZ. — Sur les altérations de l'électro-cardiogramme dans la maladie d'Addison (*Dent. Arch. J. clin. Med.*, 23 juillet 1935, p. 1).
25. COLLAZO (J. A.) et SANCHEZ RODRIGUEZ (J.). — Vitamina C y extracto de corteza suprarenal (*An. de med. int.*, 3 : 441-448, May 1934).
26. COLLAZO (J. A.), MARANON (G.), GIMENA (J.), BARBUDO (J.). — Estudios de fisiopatologia suprarrenal ; el tratamiento de la enfermedad de Addison por la sal comin (*An. de Med. int.*, 4 : 519-532, june 1935).
27. COPELLO (F.). — Il rapporto acido deidroascorbico acido ascorbico nell' fegato nel cuore nei surreni, in relazione colla somministrazione di sostanze parasimpaticotrope (*Biochim. e terap. sper.* 22, 30 septembre 1935, p. 490-506).
28. DEROUANY et FANIELLE. — Maladie d'Addison (*Liège Méd.*, 19 avril 1936, t. XXIV, pp. 473-474).
- DEROUANY et FANIELLE. — Résultats obtenus chez un Addisonien par un traitement à la cortine pendant 3 mois (*Liège Méd.*, 19 avril 1936, t. XXIX, pp. 473-474).
29. DIEULAFOY, 1897-1898. — Maladie d'Addison sans teinte bronzée. Formes frustes (*Cliniques médicales de l'Hôtel-Dieu Paris*).
30. GALVAO (P. E.) et GARDOSO (D. M.). — Vitamine C et surrénales (sté de biol. de Sao-Paulo, séance du 8 oct. 1933, in : *C. R. des séances de la Sté de biol.*, t. CXV, n° 3, 1934).
31. GIROUD (A.) et LEBLOND (C. P.). — Localisation histochimique de la vitamine C dans le cortex surrénal (*C. R. des séances de la sté de biol.*, n° 7, 1934).
32. FERREIRA de MIRA (M.). — Les extraits corticaux surrénaux (*Lisboa Méd.*, 1934).
33. DE GENNES (L.). — L'hormone cortico-surrénale dans la ma-

- ladié d'Addison (*Bull. et Mem. Soc. méd. d'Hôpitaux. Hôp. Paris*, 2 décembre 1935, t. LI, pp. 1616-1629).
34. FAURE BEAULIEU, LYON-CAEN et BRUNET. — Maladie d'Addison à symptomatologie fruste et à évolution prolongée : Utilité du diagnostic radiologique (*Presse médicale*, n° 23, 21 mars 1934, p. 453).
35. GREENE (C. H.) et ROWNTREE (L.-G.), 1931. — Traitement de la maladie d'Addison (*Proceedings Staff Meetings Mayo-Clinic*, 20 mai, p. 305).
36. GREENE (C.-H.) et ROWNTREE (L.-G.). — Metabolic studies in Addison's disease : the effect of treatment with the cortical hormone of the suprarenal gland. (*Amer. Journ. Med. Sc.*, jan. p. 1).
37. GROLLMAN (A.) et FIROR (W. M.). — Studies on adrenal relation of adrenal cortical hormone to vitamine (*J. Nutrition*, 8 : 569-582, nov. 1934).
38. HARRIS (J. L.) et RAY (S. N.). — Vitamin C and suprarenal cortex antiscorbutic activity of ex suprarenal (*Biochem J.*, 26 : 2067-2075, 1932).
39. HARROP (G.-A. Jr), SWINGLE (W.-W.) et PFIFFNER. 1931. — Études sur le métabolisme et l'hormone corticale (*Journ. Biol. Chem.*, juin, pp. 55-57).
40. HARROP (G. A.), PFIFFNER, WEINSTEIN (A.) et SWINGLE (W. W.), 1931. — Nouvelles études sur l'hormone cortico-surrénale (*Science*, t. LXXIII, p. 683).
41. HARROP (G. A.) and WEINSTEIN (A.), 1932. — Addison's Disease treated with suprarenal Cortical hormone (Swingle Piffner) (*Journal. Amer. Med. Ass.*, avril 30, p. 1525).
42. HARROP (G. A.) and WEINSTEIN (A.), 1932. — Further studies on the action of the suprarenal cortical hormone (*Journ. Amer. Med. Ass.*, july 16, p. 251).
43. HARROP et WEINSTEIN. — Études du cortex surrénal (*The journal of Expert. Med.*, t. LVII, n° 2, fév. 33).
44. HARTMAN (F. A.), Mac ARTHUR (C. G.) et HARTMAN (E.), 1927. — Une substance qui prolonge la vie de chats décapsulés (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, oct., p. 69).
45. HARTMAN (F. A.) GRIFFITH (F. R. Jr) et HARTMAN (W. E.), 1928. — Observations de chats surrénalectomiés traités

- par l'hormone corticale (*Am. Journ. Phys.*, t. LXXXVI, p. 360).
46. HARTMAN (F. A.), BROWNELL (K. A.) et HARTMANN (W. E.), DEAN (H. A.) et Mac ARTHUR (C. G.), 1928. — L'hormone du cortex surrénal (*Am. Journ. Physiol.*, t. LXXXVI, p. 353).
47. HARTMAN (F. A.) et BROWNELL (K. A.), 1929. — L'hormone cortico-surrénale (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, t. XXVII, p. 938).
48. HARTMAN (F. A.), BROWNELL (K. A.) et HARTMAN (W. E.), 1930. — Nouvelles études sur l'hormone cortico-surrénale (*Am. Journ. Physiol.*, t. LXXXV, p. 670).
49. HARTMAN (F. A.), 1930. — Cortine. Hormone vitale du cortex surrénal (*Endocrinology*, t. XIV, n° 229).
50. HARTMAN (F. A.), THORN, LOCKIE, GREENE, BOWEN, 1932. — Treatment of Addison's disease with an extract of the suprarenal cortex (Cortin) (*Journ. Amer. Med. Ass.*, March 5, p. 788).
51. HARTMAN (F. A.) et ARON (A. H.), 1932. — Cortin (suprarenal preparation) (*Endocrinology*, jan.-feb.).
52. HARTMAN (F. A.), CLAYTON, GREENE, BYRON, BOWEN, THORN, 1932. — Further experience with Cortine therapy (*Journ. Amer. Med. Ass.*, oct. 29, p. 1478).
53. HARTMAN. — Studies on fonctions and clinical use of Cortin (*Am. Int. Med.*, 7, 6-22 juillet 33).
54. HERNAND. — L'importance fonctionnelle et thérapeutique de l'hormone cortico-surrénale (*Deut. Med. Woch.*, 10 juillet 1936, n° 28, pp. 1130, 1131).
55. HORAK (J.), 1932. — Case successfully treated with Cortin (Suprarenal preparation) and Adrenal Cortex extract (*Endocrinology*, may-june).
56. JACCOUD, 1866. — *Diction. de Médecine et de Chirurgie pratique*, t. V, art. « Bronzée » (maladie).
57. JOHNSON. — Faillite de la restriction en chlorure de sodium par rapport à la fréquence des crises dans un cas de maladie d'Addison (*The Journal of the american medical association*, 25 juillet, 1136, p. 278).
58. KEMPER (C. F.) et DICKMAN (P. A.), 1931. — Hormone corticale (*Colorado Med.*, juillet, t. XXVIII, p. 298).

59. KEMPER (C. F.) et DICKMAN (P. A.), 1932. — Hormone of suprarenal Cortex (*Colorado Med.*, 29 march).
60. KINTNER et LYMBURNER, 1931. — Treatment by cortical hormone of Swingle and Piffner (Addis. Disease) (*Minnesota Med.*, 14 May).
61. KOEHLER (A. H.), 1929. — Hormones de la glande surrénale. (*Proc. Inst. Med.*, Chicago, 15 février, t. VII, p. 147).
62. KOEHLER (A. H.) et Mc LEAN (F. C.), 1929. — Études cliniques sur la thérapeutique surrénale (*Tr. A. Am. Physicians*, mai, t. XLIV, p. 300).
63. KOVACS (W.), 1928. — Zur Nebennierenpathologie (*Beitr. zur path. Anat. u. z. allg. Path.*, fév., p. 213).
64. LABBÉ (M.), BOULIN (R.), UHRY et ULLMANN. — Les traitements actuels de la maladie d'Addison (sodium) (cystéine) (*Gaz. Méd. de France*, 13 : 555-558, june 15, 1936).
65. LANGLOIS, 1897. — *Traitement des symptômes qui suivent l'ablation bilatérale des capsules surrénales des lapins, cobayes et chiens*. Thèse de Paris.
66. LAPORTE (A.). — Quelques données récentes sur la pathologie médicale des capsules surrénales (*Annales de Thérapie biologique*, n° 4, 15 janvier 1935, p. 289).
67. LAROCHE (Guy), 1923. — Capsules surrénales et cholestérine (*Revue française d'endocrinologie*, t. I, pp. 185-209).
68. LASÈGUE, 1856. — *Archives générales de Médecine*, mars in Trousseau, Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris, t. II, 1873, Paris (Baillière et fils).
69. LEMANCHU (Jean). — *Formes prolongées ou formes curables de la Maladie d'Addison*. Thèse de Paris, 1935.
70. DE LÉOBARDY (J.), LABESSE (A.). — Du traitement de la maladie d'Addison, par la cystéine (*Presse médicale*, 42 : 599-600, avril 14, 1934).
71. LOEPER, DECOURT et GARCIN, 1926. — La fonction soufrée de la surrénale (*Presse Médicale*, n° 77, p.p 1209-1210).
72. LOEB (R. F.). — Effect of sodium chloride in treatment of patient with Addison's disease (*Proc. soc. exper. Biol. et med.*, 30, 808-812, mars 1933).
73. LOEB (R. F.), ATCHLEY (D. W.), STAHL (J.). — Role of sodium

- in adrenal insufficiency (sodium chloride therapy) (*J. A. M. A.*, 104, 2149-2154, june 15, 1935).
74. MERKLEN et GINNELLE. — *Un cas de guérison de la maladie bronzée d'Addison, après usage de l'apothérapie surrénale classique.*
75. MARANON (G.), COLLARZO (J. A.), PEREZ (C.), VITORIA. — Metabolismo mineral y del agua en la enfermedad de addison, mecanismo del tratamiento hiperclorurado (*Arch. de med. cir. y especialid.*, june 30, 1935).
76. MARANON (G.), COLLAZO (J. A.), PEREZ (C.), VITORIA, MEREZ MORERRA (C.). — Metabolismo mineral y del agua en la enfermedad de Addison ; efectos del regimen hiperclorurado (*Arch. de med. cir. y especialid.*, 38 : 348-355, may 30, 1935).
77. MARANON (G.), COLLAZO (J. A.), GIMENA (J.). — Étude de physiopathologie surrénale : le traitement de la maladie d'Addison par le sel marin (*Presse médicale*, 18 mars 1936).
78. MARANON (G.), COLLAZO (J. A.), JIMENA (J.). — Le traitement de la maladie d'Addison par le sel commun (*La Presse médicale*, n° 26, 30/3/35).
79. MARANON (G.), COLLAZO (J. A.), VITTORIO (P.), MOREIRA (P.). — Effets du régime hyperchloré dans la maladie d'Addison (*Archivos de Medicina, Cirugia y Esp.*, t. XVI, n° 10, 348, B 55, 30 mai 1935).
80. MARANON, COLLAZO et MOREIRAS. — Le chimisme musculaire sous l'influence du traitement du chlorure de sodium chez les addisoniens (*Archivos de medicina Cirugia*, 15 août 1935, p. 519).
81. MARINE (D.), BAUMANN (E. J.) et ROSEN (S. H.). — Effect of a scorbic acid on thyroid and suprarenals of guinea pigs (*Proc. soc. exper. Biol. Med.*, 31 : 870-873, April 1934).
82. MIRA (M. FERREIRA de) et FONTES (J.), 1931. — Fatigue musculaire chez les lapins après surrénalectomie bilatérale (*C. R. Soc. Biol.*, 16 juillet, p. 1167).
83. MOURIQUAND (G.) et CŒUR (A.). — Acide ascorbique des surrénales et cadavérisation (*C. R. de la Sté de Biol. de Lyon*, séance 20/5/25 ; *In sté de Biol.*, n° 21, 1935).
- MOURIQUAND et CŒUR. — Acide ascorbique de surrénales et cadavérisation (*Lyon médical*, 30 juin 1935, p. 789).

84. MOUZON (J.), 1928. — Les fondements scientifiques de l'opothérapie surrénale corticale (*Presse Med.*, 31 octobre, p. 1379).
85. NORPOTH. — *Le scorbut dans la maladie d'Addison.*
86. ORTEGA. — Le traitement de Swingle et Siffner dans la maladie d'Addison (*Les progrès de la clin.*, juillet 1935, p. 508).
87. OPPENHEIM (R.), 1901. — *La fonction antitoxique des capsules surrénales.* Etude expérimentale, anatomique et clinique de la glande surrénale dans les infections et les intoxications aiguës. Thèse de Paris.
88. PENTZ (1), 1927. — Guérison d'un syndrome d'Addison par la prise prolongée de glandes surrénales crues (*Nederlandsch Tijdschrift von Geneeskunde*, 18 juin).
89. RATHERS (F.). — Les troubles humoraux dans la maladie d'Addison (*Paris Med.*, 4 se. 1935, p. 477).
90. RAYER, 1837. — *Recherches anatomo-pathologiques sur les capsules surrénales.* Expérience.
91. ROWNTREE (G.) et BALL (R. G.). — Les affections des surrénales (*Endocrine*, t. XVII, n° 3 ; *Presse Méd.*, 1934, n° 1, 4).
92. REIFENSTEIN (E. C.), REIFENSTEIN (E. C. Gr.). — Treatment of addison's disease with sodium compounds, with report of one case and semaries of eleven other collected cases thus treated (*Ann. Int. med.*, 9 : 1338-1364, 1936, avril).
93. REISS (Max), 1930. — Etudes sur les fonctions des surrénales (*Endocrinologie*, t. VI, n° 5).
94. REISS (M.), BALINT (J.) et ARONSON (V.). — En présence d'une hypertrophie compensatrice des surrénales et contribution à la standardisation de l'hormone surrénalienne sur le rat (*Endocrinologie*, sept. 1936, t. XVIII, f. 1, pp. 26-31).
95. RIGLER (M.). — Modification du contenu en sodium et en chlore du tissu après surrénalectomie (avec une contribution sur la détermination simultanée du sodium et du chlore dans le tissu) (*Arch. of. exp. path.* V. Charmakol 1936, t. CLXXX, pp. 127-130).
96. RIVOIRE (R.). — Le traitement de la maladie d'Addison (par le sel) (*Presse médicale*, 43, 1122-1126, july 13, 1935).
97. RIVOIRE (R.). — Le traitement de la maladie d'Addison (cystéine) (*Presse médicale*, 43 : 1122-1126, july 13, 1935 ; aussi *med. Ibera*, 2 : 366-371, sept. 21, 1935).

98. RIPERT (Hanna). — *Du traitement de la maladie d'Addison par l'extrait cortico-surréarl.* Thèse de Paris, 1933.
99. ROGOFF (I. M.) and STEWART, 1926. — Studies on Adrenal insufficiency in dogs (*Amer. Journ. Physiol.*, nov., p. 711).
100. ROGOFF (I. M.) and STEWART, 1927. — The influence of adrenal extracts on the survival period of adrenalectomized Dogs (*Science*, october, p. 327; *Amer. J. Physiol.*, 1928, 84, p. 660).
101. ROGOFF (I. M.) and DOMINGUEZ (R.), 1927. — Blood pressure following adrenalectomy (*Am. Journ. Physiol.*, decembre, p. 84).
102. ROGOFF (O. M.) and STEWART, 1928. — Studies on adrenal insufficiency (*Amer. Journ. Physiol.*, 84, p. 649).
103. ROGOFF (J. M.) 1929 Les fonctions de la surrénale. *Endocrinologie*, p. 256).
104. ROGOFF (I. M.) et STEWART (G. M.), 1929. — Les fonctions des glandes surrénales. Congrès Intern. de physiologie. Résumé (*Amer. Journ. Physiol.*, 1929, p. 497).
105. ROGOFF (I. M.) and STEWART, 1929. — Suprarenal cortical extracts in suprarenal insufficiency (Addison's disease) (*Journ. Amer. Med. Ass.*, may 11, p. 1569).
106. ROGOFF (I. M.), 1930. — Clinical experimental studies on adrenal insufficiency and Addison's disease and the treatment of such conditions by interrenalin (*Proc. California Acad. Med.*).
107. ROGOFF (I. M.), 1931. — Diagnosis and treatment of Addison's disease (*Canad. Med. Ass. Journ.*, jan., p. 43-51).
108. ROGOFF (I. M.), 1932. — Addison's disease, further treatment with « interrenalin » (Adrenal cortical extract) (*Journ. Am. Med. Ass.*, 15 oct., p. 1309).
109. ROWNTREE (L. G.), 1925. — Etudes sur la maladie d'Addison (*Journ. Amer. Med. Ass.*, 31 janvier, p. 327).
110. ROWNTREE (L. G.), GREENE (C. H.), SWINGLE (W. W.) et PFIFFNER (J. H.), 1930. — Traitement de malades atteints de maladie d'Addison par « l'hormone corticale » de Swingle et Piffner (*Science*, 7 nov., p. 482).
111. ROWNTREE (L. G.), GREENE, SWINGLE and PFIFFNER, 1931. — Addison's disease. Experiences in Treatment with various

- suprarenal preparations (*Journ. Amer. Med. Ass.*, janv. 24, p. 231).
112. Addison's disease therapy: Cortical Hormone of suprarenal gland; summary of immediate results in 20 cases treated with preparation made by Swingle and Piffner (*Jour. Amer. Med. Ass.*, nov. 14).
113. ROWNTREE, GREENE, 1932. — Further studies in Addison's disease (*Jour. Amer. Med. Ass.*, july 16, p. 251).
114. SCHILL, 1931. — Sur un cas de maladie d'Addison amélioré par absorption de capsule surrénale crue, depuis deux ans et demi (*Med. Klin.*, 18 sept., p. 1390).
115. SERGENT (E.) et BERNARD (L.), 1903. — *Insuffisance surrénale*, Paris, Masson.
116. SERGENT (E.) et RIBADEAU-DUMAS, 1906. — Le phénomène de la ligne blanche surrénale (*Soc. Méd. des Hôp.*, 6 juillet).
117. 1921. — L'insuffisance surrénale devant les récentes critiques des physiologistes (*Presse Méd.*, 12 octobre).
118. 1923. — Insuffisance surrénale (*Presse Méd.*, 12 mai).
119. 1927. — *Opothérapie surrénale* (les progrès récents en thérapie endocrinienne) I. B. Baillière, Paris.
120. SERGENT (E.), LAUNAY (C.) et RACINE. — A propos du traitement de la maladie d'Addison par l'extrait cortico-surrénal (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp.*, Paris, 27 janv. 1936, t. III, pp. 76-81).
121. SÉZARY (Albert). 1908. — Les glandes surrénales des tuberculeux (*Soc. de biol.*, 13 décembre).
122. 1910. — Pression artérielle et glandes surrénales chez les tuberculeux (*Arch. de maladies du cœur et du sang*, février).
123. 1913. — Les syndromes surrénaux musculaires (*Semaine Médicale*, 5 février).
124. 1914. — Syphilis et glande surrénale (*Gaz. des Hôp.*, 14 juillet).
125. 1922. — Formes cliniques et traitement de l'insuffisance surrénale (*Presse Médicale*, 22 septembre).
126. SIMONNET (H.), 1932. — Quelques remarques au sujet de l'action pharmacodynamique des extraits cortico-surrénaux (*Paris Médical*, 2 juillet).
127. SIMPSON (Lévy), 1932. — La maladie d'Addison et son trai-

- tement par l'extrait cortical (*British Medical journal*, octobre 1^{er}).
128. LIWE. — Therapie par chlorure de sodium dans la maladie d'Addison (*Klin. Wochens.*, 21 sept. 1935, p. 1359 ; Comportement de la vitamine C dans la maladie d'Addison (*Klin. Wochens.*, 14 sept. 1935, p. 1311).
129. STAHL (J.), KUHLMANN (D.) et URHAN. — A propos du diagnostic de la maladie d'Addison (*Strasbourg Méd.*, 25 sept. 1935, p. 419).
130. STEWART (G. N.) and ROGOFF (I. M.), 1917. — Quantitative experiments on the liberation of epinephrine from the adrenals after section of their Nerves, with special reference to the question whether epinephrine is indispensable for the organism (*Journ. Pharmacol. and exper. therapy*, july, p. 1).
131. 1919. — Further Observations showing that epinephrine from the adrenals is not indispensable (*Am. Journ. Physiol.*, mai, p. 397).
132. 1929. — Les glandes surrénales (*Arch. of Intern. Med.*, juin, n° 6).
133. 1929. — Etudes sur la signification fonctionnelle du cortex surrénal (*Amer. Journ. Physiol.*, t. LXXIX, p. 666).
134. SVIRBELY (J. L.). — Ascorbic acid content of adrenals and livers of different animals (*Biochem J.*, 27, 960-963, 1923).
135. SWINGLE (W. W.) et PFIFFNER (J. J.), 1929. — Préparation d'un extrait actif de cortico-surrénale (*Anat. Record.*, p. 225).
136. SWINGLE (W. W.) and PFIFFNER (J. J.), 1930. — An aqueous extract of the suprarenal cortex which maintains the life of bilaterally adrenalectomized cats (*Science*, march 21, p. 321).
137. SWINGLE (W. W.) et PFIFFNER (J. J.), 1931. — Etudes sur la cortico-surrénale. I. Effets d'une fraction lipoidique sur le cycle vital de chats surrénalectomisés (*Amer. Journ. Physiol.*, janvier, pp. 153-164-180).
138. SWINGLE (W. W.) et PFIFFNER (J. J.), 1931. — L'hormone corticale de la glande surrénale (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* feb., p. 510).
139. SWINGLE (W. W.) et PFIFFNER (J. J.), 1931. — Préparation et propriétés chimiques de l'hormone corticale (*Amer. Journ.*

- Physiol.*, août, p. 144 et *Endocrinology*, juillet-août, 1931, p. 335).
140. SZENT-GYORGY. — Vitamine C adréraline et capsule surrénale (*Deutsche med. Wochens.* n° 22, 27 mai 1932, aussi *Siglo Med.*, 89 : 657-658, 18 june 1932).
141. URECHIA (C. I.), BENETATO (G.) et RETEZEANU (M.). — La variation du chlore et du sodium sanguin après l'extirpation des surrénales (*Bull. Acad. de Méd. de Roumanie*, 1936, t. I, pp. 141-144).
142. URECHIA, DRAGOMIR (L.) et RETEZAENU. — Maladie d'Addison avec tension artérielle normale et rétention de potassium (*Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 15 févr. 1935).
143. THADDEA (S.). — La corticale surrénale : Contribution à la pathologie expérimentale et clinique (*Leipzig*, 1936. Thieme ed., 199 pages).
- Sur les troubles du métabolisme des hydrates de C. dans la maladie d'Addison et sur leur comportement sous l'influence de l'hormone surrénale (*Klin. Wochens.* 2 mars 1935, p. 295).
Infection et corticale surrénale (*Klin. Woch.*, 7 sept. 1935, p. 1275).
- Fonction de la corticale surrénale considérée du point de vue clinique et thérapeutique (*Deut. Med. Woch.*, 10 juillet 1936, pp. 1117-1123, 17 juillet 1936, n° 29, p. 1171-1174).
144. TISLOWITZ (R.). — Acide ascorbique et fonctions de la cortico-surrénale (*Klin. Wochens.*, t. XIV, n° 46, 16 nov. 1935, p. 1741-1646, in *Presse médicale*, n° 12, 12 févr. 1936).
145. TOURNADE et CHABROL, 1923. — L'adrénalinémie (*Revue de Médecine*, 1923, pp. 222-245).
146. TOURNADE (A.) et CHABROL (M.), 1925. — Réalité de l'adrénalinémie physiologique. Sa fonction cardio et angio-tonique (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXII, p. 587).
147. TONW (J. F.), NVORDHOEK HEGT (W. F.). — Sodium chloride in Addison's disease (*Nederl. tijdschr. v. Genesesk*, 78, 4439-4446, sept. 29, 1934).
148. TROUSSEAU. — *Clinique médicale de l'Hôtel Dieu de Paris*, t. III, 1873, Paris (Bailliére et fils).
149. VERAN (C.). — Maladie d'Addison et hormone cortico-surré-

- nale (*Bull. et Mém. Soc. Méd. d'Hôp.*, Paris, 18 nov. 1935, t. II, pp. 1485-1493).
150. WANGH (W. A.) et KING (C. G.). — Vitamin C activity of hexuronic acid from suprarenal glands (*Science*, 76 : 630, 30 déc. 1932).
151. WELLS (H. G.). 1930. — (Oct.) Addison's disease with selective destruction of the suprarenal cortex (*Arch. Path.*, 10, p. 499).
152. WESTERGAARD (B.). — Vitamin C in adrenals glands and hypophysis cerebri of ox (*Biochem J.*, 28 : 1212-1213, 1934).
153. ZILVA (S. S.). — Antiscorbutic activity of cortex of suprarenal gland of ox (*Biochem J.*, 26 : 2182-1932).
154. WILKINSON (J. F.), ASHFORD (C. A.). — Vitamine « C » deficiency in addison's disease (*Lancet*, 2, 967-970, oct. 24, 1936).
155. ZWEMER (R. L.), 1931. — Un extrait cortico-surrénal. Sa préparation, son emploi expérimental et clinique (*Endocrinology*, sept.-oct., p. 382).
156. ZWEMER (R. L.). — Etude sur la morphologie de la cortico-surrénale (*Am. J. Cath.*, janvier 1936, t. XII, pp. 107-114).
157. ZWEMER (R. L.) et IRUSZKOWSKI. — Potassium, facteur basal du syndrome de l'insuffisance cortico-surrénale (*Science*, 5 juin 1936, t. LXXXIII, pp. 558-560).

Saint-Amand (Cher), France. — Imprimerie R. BUSSIÈRE. — 14-9-1937.

